

Departement für Pferde
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. med. vet. Anton Fürst, Dipl. ECVS

Musculoskeletal Research Unit (MSRU)

Leiterin: Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Dipl. ECVS
Arbeit unter wissenschaftlicher Betreuung von Dr. med.vet. Peter W. Kronen,
Dipl. ECVAA

Evaluation einer Multiparameter-Schmerzskala für den perioperativen Einsatz beim Schaf

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

Svende Pfundstein

Tierärztin
aus Freiburg im Breisgau, Deutschland

genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Referentin

Prof. Dr. med. vet. Claudia Spadavecchia, Korreferentin

Zürich 2014

Departement für Pferde
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. med. vet. Anton Fürst, Dipl. ECVS

Musculoskeletal Research Unit (MSRU)

Leiterin: Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Dipl. ECVS
Arbeit unter wissenschaftlicher Betreuung von Dr. med.vet. Peter W. Kronen,
Dipl. ECVA

Evaluation einer Multiparameter-Schmerzskala für den perioperativen Einsatz beim Schaf

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

Svende Pfundstein

Tierärztin
aus Freiburg im Breisgau, Deutschland

genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Referentin

Prof. Dr. med. vet. Claudia Spadavecchia, Korreferentin

Zürich 2014

Meiner Familie

Zusammenfassung.....	1
Summary	2
1 Einleitung.....	3
1.1 Thematische Einführung	3
1.2 Zielsetzung	3
1.3 Versuchsanordnung.....	4
2 Literaturübersicht.....	5
2.1 Physiologie des Schmerzes	5
2.2 Grundsätzliches zur Schmerzerkennung und -bewertung.....	6
2.3 Schmerzerkennung bei Wiederkäuern.....	9
2.3.1 Normalverhalten des Schafes.....	9
2.3.2 Schmerzverhalten des Wiederkäuers.....	11
2.4 Schmerzbewertung bei Tieren.....	15
2.4.1 Painscales	16
2.4.2 Algometrie.....	19
3 Material und Methoden.....	29
3.1 Versuchsaufbau	29
3.2 Versuchstiere.....	30
3.3 Perioperative Phase – 1. Operation.....	31
3.3.1 Operationsvorbereitung.....	31
3.3.2 Anästhesie	32
3.3.3 Defektoperation.....	33
3.3.4 Postoperative Phase.....	34
3.4 Perioperative Phase – 2. Operation.....	35
3.4.1 Operationsvorbereitung.....	35

3.4.2	Anästhesie	35
3.4.3	Implantationsoperation.....	35
3.4.4	Postoperative Phase.....	36
3.5	Aufbau und Abfolge der Schmerzmessung	36
3.5.1	Schmerzskala	36
3.5.2	Visuelle Analogskala	43
3.5.3	Mechanische nozizeptive Grenzwertbestimmung	44
3.6	Statistische Auswertung.....	44
<hr/>		
4	Resultate	49
4.1	Tiere und Operationsverlauf	49
4.2	Einfluss des Beobachtungszeitpunktes auf die einzelnen Untersuchungsparameter.....	50
4.3	Auswirkungen verschiedener Beobachter auf die Ergebnisse der unterschiedlichen Untersuchungsparameter	53
4.4	Auswirkungen unterschiedlicher Beobachter und Beobachtungszeitpunkte auf die Visuelle Analog Skala	56
4.5	Auswirkung unterschiedlicher Beobachter und Beobachtungs- zeitpunkte auf die mechanische nozizeptive Grenzwertbestimmung	56
<hr/>		
5	Diskussion	58
5.1	Diskussion der Resultate im Vergleich zu anderen Studien	58
5.2	Diskussion der Gesamtergebnisse	72
5.3	Studiendesign	73
5.4	Schlussfolgerung	74
5.5	Weiterführende Studien.....	74
<hr/>		
6	Literaturverzeichnis	76

7	Anhang.....	84
7.1	Tabellen.....	84
7.1.1	Zuteilung der Defektsetzung der Bandscheiben.....	84
7.1.2	Einfluss des Beobachtungszeitpunktes auf die einzelnen Untersuchungsparameter	85
7.1.3	Auswirkungen verschiedener Beobachter auf die Ergebnisse der unterschiedlichen Untersuchungsparameter.....	92
7.1.4	Auswirkung unterschiedlicher Beobachter auf die mechanische nozizeptive Grenzwertbestimmung	92
7.2	Diagramme	93
7.2.1	Auswirkungen verschiedener Beobachter auf die Ergebnisse der unterschiedlichen Untersuchungsparameter.....	93
7.2.2	Auswirkungen unterschiedlicher Beobachter und Beobachtungs- zeitpunkte auf die Visuelle Analogskala.....	102
7.2.3	Auswirkung unterschiedlicher Beobachter und Beobachtungs- zeitpunkte auf die mechanische Grenzwertbestimmung anhand eines Schafes als Beispiel.....	103
7.3	Abbildungen	104

Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Studie war es eine Multiparameter-Schmerzskala für das Schaf auszuarbeiten und zu evaluieren, um akute und postoperative Schmerzen von Schmerzfremheit unterscheiden zu können.

Hierfür wurden 18 Schafe, die gleichzeitig in einen orthopädischen Versuch eingeschlossen waren, zweimal einem operativen Eingriff an den Bandscheiben ausgesetzt. Diese Tiere wurden jeweils von zwei voneinander unabhängigen Beobachtern an drei Tagen vor dem entsprechenden Eingriff, am Tag der Operation selbst, sowohl vor, als auch nach der Operation und an den zwei der Operation folgenden Tagen auf Schmerzhaftigkeit untersucht. Die Schmerzuntersuchungen beinhalteten verschiedene verhaltensorientierte Parameter mittels einer Schmerzbewertungstabelle, eine nozizeptive Grenzwertbestimmung mit einem Algometer und eine Quantifizierung durch eine Visuelle Analog Skala. Trotz dem Versuch die Schmerzbewertungstabelle so objektiv wie möglich zu gestalten, haben die Untersuchungen gezeigt, dass verschiedene Beobachter schmerzhaft Zustände sehr unterschiedlich beurteilen. Aus der Vielzahl der evaluierten Untersuchungsparameter konnten jedoch – wenn auch nicht eindeutig - die Parameter Wiederkauen, Pansenmotorik, Zähneknirschen und die schwache bzw. starke Palpation mit dem Vorhandensein von Schmerzen assoziiert werden. Die Ohrenstellung wurde als schwacher Indikator für Schmerzen beurteilt.

Summary

The aim of this study was to develop and evaluate a multiparametric painscale to compare acute and postoperative pain with analgesia in sheep. Eighteen sheep enrolled in another study that involved two sequential operations on intervertebral discs were included in this study. They were evaluated for pain by two independent observers three days before each surgery, on the day of the surgery pre- and postoperatively and on the two following days. This evaluation consisted of a painscore containing several behavioural parameters, a mechanical threshold test using an algometer and a quantification by a visual analogue scale. Results demonstrated considerable variability between observers despite the effort to formulate this painscale as objective as possible. However, even if not explicit, the parameters rumination, ruminal activity, teeth grinding and the weak respectively strong palpation could be associated with the presence of pain. Ear position was a weak indicator for pain.

1 Einleitung

1.1 Thematische Einführung

Das Schaf wird in der humanmedizinischen orthopädischen Forschung sehr häufig als Versuchstier verwendet. Die Gründe hierfür sind vor Allem die Ähnlichkeiten in Knochen- und Knorpelaufbau, -stoffwechsel und -heilung. Auch deren Wirbelsäule eignet sich als Vergleichsmodell zu der des Menschen. Gemeinsamkeiten sind hauptsächlich in der Thorax- und Lumbaregion vorhanden. Sowohl das Körpergewicht als auch die Körpergröße lassen einen Vergleich zur menschlichen Spezies zu. Ein weiterer Vorteil ist, dass diese Tiere auch während einer Versuchsphase relativ problemlos artgerecht und in größerer Zahl gehalten werden können. Da chirurgische Eingriffe jedoch durchaus sehr schmerzhaft sein können, wird die Forderung und Notwendigkeit nach einer genauen Schmerzevaluation- und Therapie im Forschungsbereich aus Tierschutz- und ethischen Gründen immer größer. Die Schwierigkeit hierbei ist allerdings, schmerzspezifisches Verhalten von Schafen überhaupt erst zu erkennen. Da sie als Beutetiere offensichtlich abnormales Verhalten oder Schwäche eher nicht zum Ausdruck bringen, ist eine klare Beurteilung für das Vorhandensein von Schmerzen nicht einfach.

1.2 Zielsetzung

Das Ziel dieser Studie war die Evaluation einer möglichst objektiven und zuverlässigen multiparametrisch zusammengesetzten Schmerzskala für Schafe nach orthopädischen Operationen. Anhand verschiedener klinischer und verhaltensorientierter Parameter sollten akute und postoperative Schmerzen von Schmerzfreiheit durch zwei voneinander unabhängigen Untersuchern unterschieden werden können.

1.3 Versuchsanordnung

Achtzehn Schafe wurden für diese Studie seriellen Schmerzuntersuchungen unterzogen. Diese beinhalteten zum einen die Beurteilung verschiedener verhaltensorientierter Parameter mittels einer Schmerzbewertungstabelle, zum anderen eine mechanische, nozizeptive Grenzwertbestimmung mit einem Algometer und die Quantifizierung mittels einer Visuellen Analog Skala. Die Beurteilung wurde von zwei unabhängigen Beobachtern durchgeführt. Die hier verwendeten Tiere waren gleichzeitig in einem orthopädischen Tierversuch rekrutiert, der zwei Operationen beinhaltete. In der ersten Operation (Defektoperation) wurden mittels einer Knochenmarksbiopsiestanze Bandscheiben der Lendenwirbelsäule geschädigt. Während des zweiten Eingriffs (Implantationsoperation) wurden in diese Defekte nach zwei bis vier Wochen verschiedene Testsysteme basierend auf Hydrogelkomponenten mit oder ohne Zellen zur Regenerationsförderung injiziert. Die Tiere wurden jeweils an drei Tagen prae operationem, am Tag der Operation selbst, sowohl vor als auch nach dem Eingriff und an zwei Tagen post operationem auf Schmerzhaftigkeit untersucht.

2 Literaturübersicht

2.1 Physiologie des Schmerzes

Zahlreiche Strukturen des ZNS stehen im Zusammenhang mit der Empfindung von Schmerzen. Ein eigentliches Zentrum für Schmerzen gibt es nicht. Von einem Nozizeptor (Schmerzrezeptor) wird ein Signal, z.B. ein thermischer (Hitze, Kälte) oder mechanischer Reiz (Zug, Druck), in ein elektrisches Signal (Aktionspotential) umgewandelt. Wirken an dieser Stelle zusätzlich Entzündungsmediatoren mit ein, kann es zu einer schnelleren Depolarisation kommen. Das bedeutet, dass mehr Aktionspotentiale entstehen als im nicht entzündeten Gewebe. Dieser Prozess wird als periphere Sensitisierung bezeichnet. Über afferente Fasern gelangt das Aktionspotential ins Rückenmark. Dort findet die Umschaltung der Erregung auf ein zweites Neuron statt. Glutamat ist der hier hauptsächlich zuständige Neurotransmitter. Über weitere Synapsen wird das Signal vom Hirnstamm und Stammhirn zum einen an den Cortex und zum anderen an das Limbische System weitergeleitet. Die Informationen, die zum sensorischen Cortex gelangen, werden größtenteils von A delta Fasern übermittelt und sind verantwortlich für den scharfen, gut-lokalisierbaren Schmerz. Dies wird auch als die diskriminativ- sensorische Komponente des Schmerzes bezeichnet. Sie dient der Schmerzlokalisierung. Für die Übertragung des dumpfen, pochenden Schmerzes sind C Fasern zuständig, die Erregungen u.a. ins Limbische System projizieren. Das Limbische System – der Sitz der affektiv - emotionalen Komponenten des Schmerzes – ist verantwortlich für Emotionen und Lernen. Auf Rückenmarksniveau findet außerdem eine endogene, inhibitorische Kontrolle statt, d.h. dass aufsteigende Schmerzbahnen v. a. auf Höhe des Hirnstamms kollaterale Äste abgeben, die dann auf ein absteigendes Neuron umgeschaltet werden. Über die Neurotransmitter, Noradrenalin und Serotonin, stimulieren diese absteigenden

Neuronen ein inhibitorisches Interneuron, was zu einer Hemmung der Schmerzweiterleitung führt ¹.

2.2 Grundsätzliches zur Schmerzerkennung und -bewertung

Laut der „International Association for the Study of Pain“ wird Schmerz als „unangenehme emotionale oder physische Erfahrung, die im Zusammenhang mit potentieller oder tatsächlicher Gewebeschädigung steht oder mit derartigen Begriffen beschrieben wird“ definiert ². Diese Annahme macht deutlich, dass eine Schmerzbeurteilung bereits in der Humanmedizin nicht einfach ist. Schmerz ist eine subjektive Empfindung, die an Emotionen gekoppelt ist und bei verschiedenen Patienten stark variieren kann. Aus diesem Grund ist die Erkennung von Schmerzen bei Tieren noch sehr viel schwieriger.

Beim Mensch setzt sich die Schmerzerfahrung aus drei „Dimensionen“ zusammen, der diskriminativ- sensorischen, der affektiv - emotionalen und der kognitiv-evaluativen „Dimension“ ³. Die sensorisch-diskriminative Dimension ist für die Wahrnehmung von Lokalisation, Intensität, Dauer und Qualität des Schmerzes verantwortlich. Die motival-affektive Dimension bewirkt, dass das Individuum aversive und emotionale Erfahrungen macht, negative Wiederholungen vermeidet und Schutzmechanismen entwickelt. Die kognitiv-evaluative Dimension ist die Dimension der Schmerzerfahrung die sich bei Mensch und Tier wahrscheinlich unterscheidet. Sie beinhaltet die Ängstlichkeit, Ersterfahrung wie auch soziale und kulturelle Grundsätze mit einer daraus bedingten Konditionierung ³.

Die Existenz von Schmerzen kann somit durch direkte und indirekte Aktivierung von Komponenten des ZNS, zu Veränderungen der neurophysiologischen Ausprägung zentral- (und periphär-) nervöser Physiologie führen. Dazu gehören auch Veränderungen der Propriozeption in der Interaktion mit der Umwelt. Diese letzteren werden dann als Variationen

des Verhaltens ausgedrückt, speziell dann, wenn es sich um reaktives Verhalten handelt. Diese Modulationen können im Vergleich zu einem bekannten Verhalten (-smuster) gesetzt werden, und potentiell einer bestimmten Ursache, wie z.B. Schmerz, zugeordnet werden.

Oft werden für eine objektive Erkennung von Schmerzen hämatologische, neurologische, metabolische, endokrine und verhaltensbezogene Parameter gesammelt und evaluiert ⁴⁻¹⁰. Außerdem wird zu einer Kombination verschiedener Schmerzindikatoren ¹¹ und einer klinischen Untersuchung geraten ¹², um mögliche auftretende Erkrankungen zu erkennen, welche die Schmerzergebnisse verdecken könnten. Schmerzen können sowohl Auswirkungen auf das Wohl der Tiere selbst, als auch, landwirtschaftliche Nutztiere betreffend, auf die Wirtschaftlichkeit haben. Aus diesem Grund sollte deren Erkennung und Therapie eine wichtige Komponente in der Tierhaltung sein ¹¹. Verschiedene Methoden für eine indirekte Schmerzbeurteilung wurden in der Vergangenheit entwickelt ¹³⁻¹⁵. Da Tiere die gleichen neuronalen Leitungsbahnen und Neurotransmitterrezeptoren wie Menschen besitzen, ist anzunehmen, dass ihre Fähigkeit schmerzhaft stimuli zu empfinden vergleichbar mit der Schmerzwahrnehmung des Menschen ist. Die Problematik in der Schmerzerkennung bei Tieren basiert auf verschiedenen Umständen: Das Normalverhalten eines Tieres sollte für die Erkennung von Schmerzen grundsätzlich klar und verständlich sein ^{16,17}. Durch dessen bloße Beobachtung können somit gewisse Abweichungen bereits als Schmerzzustände erkannt werden ¹⁸. Es ist jedoch zu beachten, dass das Verhalten mindestens für jede Spezies, wenn nicht sogar innerhalb dieser, für jede Rasse oder jedes Individuum unterschiedlich ist. Oft fällt eher das Fehlen einer als normal erachteten Verhaltensweise auf ¹². Flüchtige Anhaltspunkte für Schmerzen werden häufig nur von der mit den betroffenen Tieren vertrauten Personen wahrgenommen ¹⁹. Laut Dombromylskyj *et al.* und Anil *et al.* lässt die individuelle Schmerzexpression allerdings keine klare Aussage über den

Schweregrad der Schmerzen zu ^{11,15}. Außerdem stellt sich aufgrund des Mangels an Verständigungsmöglichkeiten zwischen Mensch und Tier die Frage, was überhaupt schmerzspezifisches Verhalten bei Tieren ist und als Folge, ob dieses immer gleich ausgedrückt wird. Unterschiedliche Schmerzlokalisationen können für unterschiedliche Änderungen des Verhaltens verantwortlich sein und müssen bei der Deutung berücksichtigt werden ²⁰. Einen pathognostischen Parameter für Schmerzen gibt es nicht. Vielmehr wird Schmerz als ein komplexes, multidimensionales Ereignis bezeichnet. Das interpretierte „Schmerzverhalten“ kann zudem durch bestimmte Faktoren beeinflusst und verändert werden. Sowohl eine gute Versorgung, als auch ein angenehmes Umfeld fördert die Toleranz gegenüber Schmerzen ⁶. Weiter modifiziert werden kann das Schmerzverhalten durch Alter, Geschlecht und Erfahrungswerte. Die Erkennung von Schmerzen allein reicht somit für eine darauf normalerweise folgende Therapie nicht aus, da sie vor allem auf subjektiv interpretierten Verhaltensänderungen basiert und einer wissenschaftlichen Quantifizierung schwer zugänglich sind ^{16,21}. Daher sind einfache, rein verhaltensbasierte Schmerzevaluationen, (SDS, NRS und VAS, siehe 2.4.1) mehr und mehr in den Hintergrund getreten. Ein effizientes Schmerzmanagement wird erst durch eine verlässliche Schmerzbewertung ermöglicht ¹⁵. Um Schmerz objektiver beurteilen zu können und ihn in seiner Gesamtheit, d.h. sowohl seine neurophysiologische, als auch seine verhaltensorientierte Komponente darzustellen, ist sowohl eine Quantifizierung als auch Qualifizierung notwendig. Ein Instrument zur Evaluierung von Schmerzen sollte demnach objektiv, einfach, sicher und zuverlässig sein. Laut Bateson können alle physiologischen und nicht-verbalen Signale, die beim Menschen für die Schmerzerkennung eingesetzt werden, auf Tiere übertragen werden ²². Verschiedene Schmerztypen vermögen unterschiedliche Verhaltensäußerungen zu erzeugen. Zum Beispiel würde ein akuter nozizeptiver Stimulus einen gut definierten Reflex wie Hautzucken oder einen

Rückzugsreflex der Extremitäten auslösen, der zusätzlich von Verhaltensänderungen wie wegbewegen vom Reiz, beißen, fauchen oder jaulen begleitet werden würde. Akute Schmerzen, die aufgrund einer Entzündungsreaktion oder einem operativen Eingriff auftreten, sollten relativ einfach erkannt werden können. Das Tier würde hier zum Beispiel reduzierte Mobilität zeigen und versuchen die betroffene Region zu schonen. Bei chronischen Schmerzen, die sowohl eine inflammatorische, als auch eine neuropathische Komponente enthalten, oder bei Schmerzen die mit Neoplasien einhergehen, würden spezifische Verhaltensänderungen wie Aggression, Selbstverletzung, erhöhte Schlafanfälligkeit und verminderter Appetit ausgelöst werden. Nozizeptorstimulation, die entweder elektrisch, thermisch, chemisch oder mechanisch sein kann, oder auch das Testen des Rückzugsreflexes sind die Methoden der Algometrie welche die neurophysiologischen Grundlagenveränderungen bei Schmerzen testen. Mittels Schmerzbewertungstabellen wird versucht durch Beobachtung von bestimmten verhaltensorientierten Parametern das Schmerzverhalten zu verifizieren. Wieviel Schmerzempfinden einer bestimmten Spezies in der Öffentlichkeit zugesprochen wird, orientiert sich an einer „ethischen Rangordnung“. Es ist deutlich zu erkennen, dass das Ausmaß der menschlichen Emotionen oft Grundlage für den Grad der Schmerzempfindlichkeit ist, die einzelnen Tierspezies zugestanden wird ²³.

2.3 Schmerzerkennung bei Wiederkäuern

2.3.1 Normalverhalten des Schafes

Um Schmerzen bei Schafen beurteilen zu können, sind gute Kenntnisse des Normalverhaltens dieser Spezies notwendig.

Der Naturforscher Conrad Gesner beschreibt das Wesen von Schafen in seinem „Thierbuch“ aus dem Jahre 1669 wie folgt: „Ein Schaf ist ein mildes, einfältiges,

demütiges, stilles, gehorsames, furchtsames und närrisches Tier ... Ohne einen Hirten verlaufen Schafe sich bald und sind ganz irrig. Wenn eines sich verläuft oder verfällt, so stürzen sich die anderen alle hernach...“²⁴

Schafe leben mit 10-30 Artgenossen in sozialen Verbänden mit einer festen Rangordnung. Das Leittier ist meist ein älteres, erfahrenes, weibliches Tier. Eine Schafherde besteht aus Muttertieren und ihren Lämmern. Widder halten sich nur während der Brunstzeit in der Herde auf. Bei der Spezies Schaf handelt es sich um ein tagaktives Tier, das während der Futteraufnahme umherwandert und sich Nachts und während des Wiederkauens an witterungsgeschützten, überschaubaren Ruheplätzen aufhält. 6-8 Stunden täglich verbringen diese Tiere mit der Futteraufnahme. Etwa die gleiche Zeit benötigen sie zum Ruhen und Wiederkauen.

Es kann davon ausgegangen werden, dass gewisse Verhaltensweisen bestimmten emotionalen Zuständen zugeschrieben werden können. So wird angenommen, dass ein Tier, welches in Brustlage mit untergeschlagenen Beinen und halb geschlossenen Augenlidern wiederkaut, relativ entspannt ist. Diese Vermutung kann durch Aufstoßen und Schmatzen unterstützt werden. Freude würde das Schaf z.B. durch Annäherung an einen Beobachter, Springen, Rennen oder Bocksprünge zum Ausdruck bringen. Desinteresse hingegen durch Weggehen und Abwenden von diesem. In unangenehmen Situationen zeigen Schafe ein gewisses Meideverhalten, wie das Sich-sträuben und Weglaufen. Bei Überforderung sind hängende Ohren und ein gesenkter Kopf zu erwarten. Ängstliche Tiere haben einen starren Blick. Zudem können Aufstampfen mit den Vorderbeinen, eine steil aufgerichtete Brust und ein gestreckter Hals, sowie durchgestreckte Gliedmaße beobachtet werden. Steigern sich diese Angstzustände, fliehen die Tiere panikartig als Gruppe und drängen sich dabei eng aneinander.

Bei Aggressionen sind flach nach hinten angelegte Ohren zu erkennen. Auch hier kann gegebenenfalls das Aufstampfen mit den Vorderläufen festgestellt

werden. Anlauf nehmen und gegenseitiges Rammen von Artgenossen bzw. von Eindringlingen stellen zusätzliche Ausdrucksweisen von Aggression dar. Hier richten sie sich auf und stoßen gezielt mit den Köpfen zu.

Der soziale Zusammenhalt einer Gruppe wird als Herdenverhalten bezeichnet und kann im Zusammenhang mit Schmerzverhaltensbeurteilungen herangezogen werden. Geht ein Schaf voran, werden die anderen meist folgen. Je größer eine Herde ist, desto besser bleibt sie zusammen. Entfernt man dagegen ein Einzeltier von der Herde, führt dies eher zu Problemen.

Aufgrund der sehr starken Orientierung des normalen Schafverhaltens am Sozialgefüge ist eine Beurteilung des Individualverhaltens grundsätzlich schwierig. Dem gegenüber steht jedoch die Notwendigkeit, Schmerzen in ihrer individuellen Ausprägung zu beurteilen. Somit sind Veränderungen im Verhalten also oft erste Anzeichen für Schmerzen oder Erkrankungen.²⁴⁻²⁶

2.3.2 Schmerzverhalten des Wiederkäuers

Das Erkennen und Beurteilen von schmerzspezifischen Verhaltensweisen beim Wiederkäuer ist schwierig. Aufgrund der lebensbedrohlichen Konsequenzen, die ein klares Schmerzausdrucksverhalten zur Folge haben könnte, wird es von diesen Tieren weitgehend vermieden²⁷. So gehört es evolutionär gesehen zu ihrer Überlebensstrategie keine offensichtliche Schwäche zu zeigen, um nicht leichte Beute für Raubtiere zu werden. Aus diesem Grund werden z.B. Schmerzen lahmere Kühe oftmals durch stoisches Verhalten maskiert, was zu einer verspäteten Entdeckung und Behandlung der Ursache führen kann¹³.

Als allgemeine Symptome für Schmerzen von Tieren werden von verschiedenen Autoren Abweichungen von den Normalzuständen folgender Verhaltens- oder physiologischer Parameter vorgeschlagen^{12,16,18}:

- Änderungen des mentalen Status, träge Erscheinung – depressives apathisches Verhalten
- Abnormale Aktivität
- Körperhaltung
- Verändertes Gangbild
- Vokalisation, Zähneknirschen, Stöhnen
- Reaktion auf Analgetika
- Inappetenz – verminderte Wasser- und Futteraufnahme
- Gewichtsverlust
- Schnelle, flache Atmung
- Aggressivität oder Widersetzlichkeit
- Schlechter Pflegezustand
- Vermeidungsreaktionen

Beim Rind kann zwischen allgemeinen und besonderen Anzeichen des Leidens unterschieden werden ^{28,29}. Zähneknirschen, ein bestimmter Gang und das Aufstützen des Flotzmauls gehören zu den allgemeinen Zeichen. Zu den besonderen Anzeichen werden je nach Krankheitsbild, das Sich-Umsehen zum Bauch, Herüberlegen und Andrücken des Schwanzes, Anheben und Schlagen mit dem Hinterbein, Scharren mit dem Vorderbein und häufiges Absetzen von Urin und Kot gezählt ^{28,29}. Desweiteren gelten Veränderungen im Gang, im Futteraufnahme- und Sozialverhalten und Abweichungen in der Größe der Schutzzone- d. h. die Sicherheitsdistanz die das Tier ohne Abwehrreaktionen toleriert- als Hinweise für Schmerzen. Lautäußerungen, Ausschlagen, Fluchtverhalten und Schwanzschlagen stellen ebenso mögliche Indikatoren für Schmerzen beim Rind und anderen Spezies dar ³⁰. Zudem werden Parameter, wie erweiterte Pupillen und gesteigerten Muskeltonus, die auf den ersten Blick weniger offensichtlich für Schmerzen sind, aber auch solche die auf akute Schmerzereignisse hinweisen wie Fluchtreaktionen, Lautäußerungen und

veränderte Mimik beschrieben ^{8,22}. Speziell für das Schmerzverhalten von Schafen, wird berichtet, dass schmerzhafte Tiere bei der Fütterung leichter von gesunden verdrängt werden oder den Futtertrog sehr viel langsamer erreichen ²⁶. In einer grasenden Herde fallen diese Tiere z. B. durch geringere Futteraufnahme oder verminderte Wiederkautätigkeit auf. Auch ein verändertes Liegeverhalten, Ruhelosigkeit und Zähneknirschen werden oft mit Schmerzen in Verbindung gebracht. Mittelgradige oder leichte viszerale Schmerzen äußern Schafe mit Unruhe und Umsehen zur betroffenen Körperseite. Die Tiere suchen zudem Schutz in der Herde. Auch bei starken Schmerzen bleiben sie meist in der Gruppe. Zusätzlich kann ebenfalls Zähneknirschen und gegen den Bauch treten beobachtet werden ³¹.

Für das Schmerzverhalten von Lämmern wird berichtet, dass Liegen in Brustlage mit mindestens einer vorgestreckten Extremität, Unruhe, Schlagen und Stampfen, Wälzen, Abwehren von Berührungen von Wunden und ein veränderter Plasmakortisolspiegel charakteristisch sind ^{4,32}. Allerdings hat sich in zahlreichen anderen Studien der Plasmakortisolspiegel als nicht schmerzspezifischer Stressindikator herausgestellt.

Temple beschreibt bei Rindern und Schafen Vermeidungsverhalten nach einer schmerzhaften Erfahrung. So wählten Tiere nach einem Eingriff im Zwangsstand bei Wiederbetreten der Gasse zum Zwangsstand eine Ausweichstrecke, im Gegensatz zu Tieren denen kein Eingriff im Zwangsstand widerfahren ist ³³.

Auch das Wiederkauverhalten wird häufig in Beziehung zum Wohlbefinden der Tiere gesetzt. Eine Reduktion dieses Verhaltens wird daher oft mit Schmerzen und schweren Beeinträchtigungen des Gesundheitszustandes assoziiert ³⁴. Studien über das Wiederkauverhalten existieren für Rinder. In diesen wird überwiegend der Zusammenhang von Futtercharakteristika und Wiederkauen untersucht. Diese Versuche hatten nicht die Absicht Schmerzen zu evaluieren, sondern die Wichtigkeit von Futtermitteln und Rationen für die

Aufrechterhaltung des Pansenzyklus bzw. der Wiederkauaktivität einzuschätzen³⁵⁻³⁷. Laut Metz wird das Wiederkauen nicht durch äußere Inputs gesteuert, sondern durch spezifische Wiederkau-Zustandsvariablen im Tier selbst, die sich aus seiner Verhaltensgeschichte mit allen Motivations- und Lernprozessen ergeben³⁸. Hardison *et al.* kamen zu dem Schluss, dass das Wiederkauverhalten durch das endokrine und nervöse System gesteuert wird³⁹. Es ist also ersichtlich, dass Wiederkauen ein komplexes Verhalten ist, welches durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden kann. Ein direkter Zusammenhang mit Schmerzhaftigkeit wurde jedoch nicht erfasst. Daher ist dieser Parameter nicht als genauer Schmerzindikator geeignet. Zudem liegen, keine schmerzspezifische Studien zum Wiederkauverhalten bei Schafen vor.

Das Futteraufnahmeverhalten, das eng mit dem Wiederkauverhalten in Verbindung steht, ist allerdings bei Milchkühen an das Allgemeinbefinden gekoppelt. Eine Änderung dieses Parameters ergibt sich bei verschiedensten Krankheiten^{40,41}. Bereits geringgradige Lahmheiten führten zu einer deutlichen Veränderung des Futteraufnahmeverhaltens bei Kühen. Zudem sank die Zahl der Besuche am Futtertrog, die Menge des aufgenommenen Futters und die Fresszeit⁴².

Grauvogl *et al.* beschreiben, dass Rinder bei Schmerzzuständen des Bewegungsapparates eine starre und gesenkte Kopf-Hals-Haltung einnehmen und die betroffene Extremität schonen. Körperbewegungen werden eher vermieden, Ruhezeiten dagegen verlängert. Eine angespannte Rückenlinie kann beobachtet werden. Ihr Interesse an der Umgebung ist zudem vermindert. Die Ohren werden dabei halb zurückgestellt und kaum bewegt. Bei stärkeren Schmerzen können außerdem eventuell Stöhnen und Zähneknirschen und selten auch Schmerzbrüllen oder monotones Brummen wahrgenommen werden⁴³.

Reefmann *et al.* haben tatsächlich Ohrenstellung und –spiel weiter analysiert und festgestellt, dass Ohrenspiel beim Schaf, zusammen mit physiologischen

Parametern wie Herzfrequenz, Respiration, Temperatur und Hautfeuchtigkeit zusammenhängen und auf den affektiv-emotionalen Status, also eine der drei Komponenten klinischen Schmerzes, schließen lassen. Zudem können z.B. Veränderungen der relativen Augenöffnung in verschiedenen Situationen, die man mit positiven oder negativen Erlebnissen verbindet, registriert werden ⁴⁴⁻⁴⁶ Fraser *et al.* beschreiben neben unruhigem Verhalten, ein charakteristisches Schmerzgesicht für das Rind: Die Augenlider sind leicht gerunzelt, die Ohren werden über längere Zeit etwas zurückgestellt und die Nasenöffnungen sind erweitert. Zudem wird der Kopf dabei oft zur einen oder anderen Flanke bewegt ⁴⁷.

In dieser Studie wurde teilweise Verhalten, das beim Rind als schmerzspezifisch evaluiert worden ist auf seine Applikabilität beim Schaf untersucht, da für diese Spezies eher wenig Literatur zu diesem Thema existiert.

2.4 Schmerzbewertung bei Tieren

Der verbale Mensch ist in der Lage auf bestimmte Fragen, die sein Schmerzempfinden betreffen, explizit zu antworten. Säuglingen, wie auch Tieren ist eine Verständigung in diesem Ausmaß nicht möglich. Bei Säuglingen basieren demzufolge die meisten Methoden zur Einschätzung von Schmerzen auf Beobachtungen von Kriterien wie Weinen, Schreien, dem Gesichtsausdruck, der Körperhaltung und dem Verhalten ⁴⁸ kombiniert mit der Anamnese der Eltern. Es wird davon ausgegangen, dass die Beobachtungen bestimmter Verhaltensweisen auch bei Tieren eine Möglichkeit darstellt, Schmerzzustände besser zu erkennen und einschätzen zu können, da diese ebenfalls ihr Leiden nicht verbal äußern können. Da jedes Tier Schmerzen individuell und mittels anderen Verhaltensmuster präsentiert ¹², sind gute Kenntnisse der verschiedenen speziesspezifischen Verhaltensweisen notwendig. Schmerz stellt

zudem eine subjektive Empfindung dar, was seine Quantifizierung äußerst schwierig macht. Techniken zur indirekten Schmerzbeurteilung bei Tieren sind wie folgt die sogenannten Schmerzbewertungstabellen (Painscales) und die Algometrie.

2.4.1 Painscales

Painscales sind Punktezählsysteme, die erlauben sollen, anhand von Punktezuteilungen zu einzelnen (Verhaltens-) Parametern, bzw. deren Summierung, bestimmte Schmerzintensitäten einfachen Zahlen zuordnen zu können. Somit geben sie mittels einer Summenzahl einen schnellen Überblick über die Schmerzeinschätzungen. Das Gesamtergebnis einer Painscale-beurteilung wird infolgedessen als einfache Zahl, welche die Schmerzintensität widerspiegelt, ausgedrückt. Auf diese Weise wird es dem erfahrenen und mit der Tierart vertrauten Beobachter ermöglicht mittels eines Zahlenwertes eine objektivierbare Aussage über den Schmerzzustand zu machen ³¹. Es existieren verschiedene derartiger Scales für die Schmerzbeurteilung beim Tier. Um die Einsetzbarkeit von Painscales zur tatsächlichen Beurteilung von Schmerzen ihrerseits einschätzen zu können, werden Painscales gemäß den folgenden Punkten eingeteilt:

1) Simple Descriptive Scale (SDS)

Der Simple Descriptive Scale besteht aus 4-5 charakterisierenden Begriffen und beschreibt verschiedene Grade der Schmerzintensität, wie z.B. keine Schmerzen, milde, mäßige oder starke Schmerzen. Jede Beschreibung entspricht einer bestimmten Anzahl von Punkten, die den Schmerzscore des Tieres darstellen soll. Diese Art von Schmerzsкала ist leicht anzuwenden, ihr wird jedoch eine niedrige Sensitivität zugeschrieben ^{49,50}. Da diese Art von Skalierung an sich keine numerische Zuordnung erlaubt, handelt es sich auch nur begrenzt um eine Quantifizierung im eigentlichen Sinne.

2) Numeric Rating Scale (NRS)

Hier teilt der Untersucher Zahlenwerte zu, die seiner Ansicht nach die Schmerzintensität am ehesten widerspiegeln. Üblicherweise wird eine Skala von 0 bis 10 verwendet. Die Variabilität zwischen verschiedenen Untersuchern wird als niedrig angesehen ^{49,50}.

Ein Bewertungssystem mit den Parametern äußerliches Erscheinungsbild, Futter- und Wasseraufnahme, Verhalten, Pulsqualität, Herzfrequenz, Ausscheidungsverhalten und neuromuskuläre Körperspannung und einer Unterteilung in vier Grade (0-4; normal, geringgradig, mittelgradig, schwer gestört) wurde von Morton und Griffiths 1985 erstmals bei Tieren angewendet ³⁰. Diese Erkenntnisse wurden von Sanford *et al.* 1986 für die speziesspezifischen Unterschiede von Wiederkäuern, Schweinen, Pferden, Hunden, Katzen, Primaten, Hasen, Labornagern, Vögel und Fischen erweitert ¹². Auch Shafford *et al.* verwendeten eine solche Bewertungsskala, um postoperative Schmerzen bei Schafen nach einer Kniearthrotomie zu bewerten, ⁵¹. Diese reichte von 0 bis 4 und enthielt die Parameter Komfort, Bewegung und Herdenverhalten, welche von zwei unabhängigen Beobachtern zu verschiedenen Zeitpunkten beurteilt wurden.

Ahern *et al.* verglichen den analgetischen Effekt von transdermal verabreichtem Fentanyl mit intramuskulär appliziertem Buprenorphin bei Schafen die einer unilateralen Tibiaosteotomie unterzogen wurden. Hierfür wurde ein numerisches Bewertungssystem verwendet (0-3). Untersuchungsparameter waren: Allgemeinverhalten, Respirationsrate, Liegen, Umlagerungsversuche, Herdenbewegung, Appetit und Palpation der operierten Seite ⁵².

Eine Methode um bei Mäusen Schmerzen zu erkennen stellt der Mouse Grimace Scale (MGS) dar. Dieser zeigt, dass anhand des Gesichtsausdrucks von Mäusen Schmerzen erkannt werden können. Beurteilt wurden die Ohrenstellung, die Stellung der Barthaare, das Nasen- und Backenblasen und das Augenzwinkern. Mittels einer Drei-Punkte-Skala (nicht vorhanden, mittelgradig, stark) wurden die Parameter bewertet ⁵³.

3) Visual Analogue Scale (VAS)

Sie besteht aus einer 100mm langen Linie, deren Enden mit den Bezeichnungen „kein Schmerz“ (links) und „unerträglicher Schmerz“ (rechts) gekennzeichnet sind. Der Untersucher bringt auf dieser Linie eine Markierung an, deren Abstand zum 0-Punkt den Schmerzscore darstellt. Dieses System wird als relativ zuverlässig angesehen ^{15,49,50}.

4) Multifactorial Composite Pain scales

Außerdem existieren Kombinationsmöglichkeiten der verschiedenen Painscales. Hier ist der „Multifactorial Pain Scale (MFPS)“ zu nennen. Der Glasgow Pain Scale stellt einen der zuerst beim Tier validierten Pain Scales dieser Art dar. Dieser wird eingesetzt um akute, postoperative Schmerzen bei Hunden zu beurteilen und zu quantifizieren ⁵⁴.

Ein weiteres Beispiel hierfür ist der von der Colorado State University entwickelte Pain Scale für Hund und Katze ^{55,56}. Dieser besteht aus einer Kombination mehrerer „Simple Descriptive Scales“ die möglichst detailliert und eindeutig verschiedene Verhaltensaspekte beschreiben.

Um es Tierbesitzern zu ermöglichen, Schmerzen, die mit degenerativen Gelenkserkrankungen bei Katzen assoziiert werden, besser einschätzen zu können, kreierten Benito *et al.* einen Besitzerfragebogen, den- feline musculoskeletal pain index (FMPI). Dieser wies eine geeignete Lesbarkeit, Zuverlässigkeit, Wiederholbarkeit und bewährte deskriptive Fähigkeiten auf ⁵⁷. Um die Aussagekraft des FMPI zu verbessern, werden zukünftig weitere Versionen ausgearbeitet.

Welsh *et al.* kombinierte NRS und VAS um bei Schafen mit Moderhinke mittels der vorhandenen Lahmheiten, Schmerzen zu eruieren. So wurde eine Visuelle Analogskala (lahmheitsfrei bis höchstgradig lahm) mit einer numerische Bewertungstabelle (0=gesund, 1= kaum zu erkennende Lahmheit, 2= deutlich lahm, 3= starkes Kopfnicken, Entlastungshaltung im Stehen, 4= keine Belastung des erkrankten Fußes im Trab) von zwei Beobachtern miteinander verknüpft. In

den Bewertungen wurde eine gute Übereinstimmung zwischen den Beobachtern festgestellt ⁵⁸.

Eine weitere Kombination eines NRS und VAS untersuchte deren Aussagekraft im Zusammenhang mit objektiven physiologischen Parametern wie Blutdruck, Atem- und Pulsfrequenz und einem „Mechanical Threshold Test“ bei Hunden mit postoperativen Schmerzen nach einer Kreuzbandoperation. In den Bewertungssystemen wurde Lautäußerung, Bewegung und Erregung der Tiere erfasst. Es wurde hierfür eine geringe Wechselbeziehung zwischen den subjektiven und objektiven Beobachtungen festgestellt ⁵⁹.

Verschiedene Scoring-Systeme haben sich in der Forschung etabliert, die modifiziert auch in der klinischen Praxis angewendet werden könnten und so ein Gerüst und ein Standarduntersuchungsverfahren bereitstellen würden. Es wird jedoch klar gesagt, dass Scoring-Systeme kein Ersatz für eine gründliche Untersuchung darstellen⁶⁰.

Trotz genauer und immer detaillierter ausgearbeiteter Schmerzskalen bleibt die Interpretation der Verhaltensänderung letztendlich subjektiv. Vor allem ist sie abhängig von der Erfahrung des Beobachters. Grundsätzlich ist es einfacher akuten im Gegensatz zu chronischem Schmerz zu erkennen.

2.4.2 Algometrie

Die Algometrie befasst sich mit Methoden mit denen es möglich ist, Schmerzen objektiver beurteilen zu können. Es wird z.B. ein Körperteil gezielt einem quantifizierbaren Reiz ausgesetzt. Der Stimulus ist grundsätzlich stabil. Durch temporale Summation kann er jedoch von einem Individuum als stärker empfunden werden als von einem anderen. Dabei wird dem Subjekt keine Gewebeschädigung zugefügt. Die Stimulusintensität, bei dieser der Reiz plötzlich als Schmerz wahrgenommen wird, d.h. Änderungen im Verhalten oder physiologische Reaktionen registriert werden können, entspricht dem

„nociceptive threshold“- also der Reizschwelle für Nozizeption oder auch dem Endpunkt. Wird dieser „Endpunkt“ erreicht wird die Zufuhr des Stimulus beendet ⁶¹.

Um eine zuverlässige Schmerzmessung mittels der Algometrie bei Tieren gewährleisten zu können, müssen folgende Punkte berücksichtigt werden:

1. Es sollte sichergestellt werden, dass die zu beurteilende Tierspezies alle kognitiven und nozizeptiven Fähigkeiten für das Empfinden von Schmerzen aufweist.
2. Ein Reiz sollte so ausgewählt werden, dass er stark genug ist Schmerzen zu erzeugen. Der Stimulus sollte jedoch so gering wie möglich sein und nur gerade so die Schmerzgrenze überschreiten.
3. Das Tier sollte auf den schmerzverursachenden Reiz mit einer ihm vertrauten und durchführbaren Verhaltensweise reagieren. Zwischen einer auf den Stimulus folgenden Reaktion und einer schmerzfreien Verhaltensweise muss eindeutig differenziert werden können.
4. Die Reaktion auf den schmerzhaften Reiz muss quantifizierbar und einer eindeutigen Reizstärke zuzuordnen sein.
5. Nachdem das Tier auf einen zugeführten schmerzhaften Reiz reagiert hat, sollte dieser umgehend abklingen.
6. Um Gewebeschäden bei Tieren die zuvor Analgetika erhalten haben zu vermeiden, muss ein oberer Endpunkt für den Stimulus vorhanden sein.
7. Die verwendete Schmerzskala sollte gewährleisten, schmerzhafte und nicht schmerzhafte Verhaltensweisen voneinander unterscheiden zu können.
8. Die beobachteten Reaktionen müssen eindeutig entweder dem verabreichten Schmerzstimulus oder anderen Aspekten zuordenbar sein.
9. Die Ergebnisse sollten bei identischen Tests und denselben Tieren gleich sein.

10. Werden die Tiere mit anderen Tests untersucht, die jedoch den gleichen Reiz verwenden, sollten die Ergebnisse identisch sein ^{61,62}.

Ähnliche Kriterien wurden auch von Beecher diskutiert ⁶³.

Eine nozizeptive Grenzwertbestimmung kann experimentell eingesetzt werden, um einerseits die Wirksamkeit von Analgetika zu erfassen und andererseits optimale Dosierungen für nachfolgende klinische Einschätzungen zu ermitteln. Ein Anstieg des nozizeptiven Grenzwertes, z.B. wegen der Verabreichung von Schmerzmitteln, wird als Anzeichen einer antinozizeptiven Wirkung angenommen. Ein definierter „Endpunkt“ erlaubt eine objektive Quantifizierung des Medikamenteneffekts und kann so für die Bestimmung antinozizeptiver Wirksamkeiten genutzt werden. Aussichtsreiche Medikamente(-ndosierungen) können anschließend unter klinischen Bedingungen, in denen Schmerz sehr viel komplexer und dynamischer ist, evaluiert werden, bevor Empfehlungen für Enddosierungen zugelassen werden ⁶⁴.

Die Definition eines „Endpunktes“ ist aufgrund der Speziesvariabilität und der individuellen Vielfalt allerdings schwierig. Unterschiede in Hautdicke, Blutfluss, Haardichte, Hautpigmentation und Verteilung der Nozizeptoren können das Empfinden des verwendeten Stimulus beeinflussen ^{65,66}. Somit ist es wichtig für jede Spezies nozizeptive Grenzwerte zu evaluieren und diese anzupassen um optimale Ergebnisse zu erhalten ⁶⁷. Die Bedeutung des Endpunktes sollte ebenso berücksichtigt werden, da sich dieser in Reflexen oder komplexeren Schmerzwahrnehmungen widerspiegeln kann. Eingeschränkt wird die nozizeptive Grenzwertbestimmung jedoch dadurch, dass sie nicht den gleichen Stimulus für Schmerzen bereitstellt wie natürlich vorkommende Schmerzen. Somit kann auf diese Weise auch nicht der analgetische Effekt aller Schmerzmittel unter klinischen Bedingungen ermittelt werden. Steagall *et al.* zeigten, dass z.B. die antinozizeptive Wirkung von nichtsteroidalen Antiphlogistika nicht durch die alleinige Gabe eines akuten

Stimulus beschrieben werden kann ⁶⁸. Hierfür ist die Induktion einer Entzündungsreaktion mittels einer reizenden Substanz notwendig. Dieses Prinzip wurde bereits erfolgreich bei Katzen angewendet ⁶⁹. In Anbetracht der Vielschichtigkeit klinischer Schmerzen ist es unrealistisch einer einzigen Art der Grenzwerttestung die Fähigkeit die gesamten Erfahrungen des Schmerzerlebnisses widerspiegeln zu können, zuzurechnen ⁷⁰, obwohl mittels der Verwendung mehrerer verschiedener Stimuli eine umfassende Einschätzung erreicht werden kann ⁷¹. Die nozizeptive Grenzwertbestimmung kann außerdem auch angewendet werden um natürlich oder experimentell veränderte nozizeptive Funktionen bei Tieren zu bestimmen, wie z. B. Moderhinke beim Schaf ⁷² oder Mastitis bei Rindern ⁷³. Bei einem betroffenen und bereits schmerzhaften Tier würde aufgrund von Hyperalgesie ein niedrigerer nozizeptiver Grenzwert erwartet werden, als bei einem schmerzfreien Tier. Dies kommt vor, wenn ein Nozizeptor bei einer zweiten Stimulation stärker und bei einer erniedrigten Schwelle oder früher antwortet und eine Reaktion feststellbar wird. Außerdem wird auch die Allodynie mit Hilfe der Algometrie erfasst. Unter Allodynie wird eine Absenkung der Schmerzschwelle verstanden, d. h. es kommt zum Schmerzverhalten durch normalerweise nicht-schmerzhaft Reize ⁷⁴.

Die verwendeten Stimuli können mechanisch, thermisch, elektrisch oder chemisch sein. Der qualitative Unterschied dieser vier Reizarten liegt darin, dass nur bei den drei erstgenannten eine eindeutige Grenzwertbestimmung erfolgen kann. Das Hauptproblem chemischer Grenzwertbestimmungen liegt darin, dass die Applikation solcher Reizsubstanzen auf einmal erfolgen muss, da das Titrieren auf einen Grenzwert hin nicht möglich ist.

Sowohl experimentelle, als auch klinische Studien sind für die Erforschung bzw. das Erfassen von Schmerzen und Analgesie notwendig, um entsprechend individuell angepasste Analgesieprotokolle für verschiedene Spezies zu erstellen ⁷⁵.

Viele Studien zu diesem Thema wurden mit Nagetieren durchgeführt. Um einen kurzen nozizeptiven Reiz zu erzeugen, wurden hierbei entweder mechanische, thermische oder elektrische Stimuli verwendet. Bei der Mehrheit dieser Untersuchungen war es den Tieren möglich sich dem Reiz zu entziehen^{76,77}.

Bei Pferden wurde mittels elektrischer Manipulation des Zahnfleischs und des Nervus palmaris lateralis, Ramus dorsalis bzw. des Nervus digitalis des Vorderbeines Reize gesetzt, um die Wirksamkeit von Schmerzmitteln zu testen⁷⁸.

Um die Minimale alveoläre Konzentration (MAC) von Isofluran bei Shetlandponys zu ermitteln, wurden drei verschiedene supramaximale elektrische Stimulationen nacheinander durchgeführt und die dabei benötigte Konzentration von Isofluran gemessen. Bei Modell 1 wurde eine konstante elektrische Spannung durch eine Nadel an das Zahnfleisch der Tiere übertragen. Modell 2 verwendete oberflächliche Elektroden und eine elektrische Spannung. Bei Modell 3 hingegen kam konstanter Strom zum Einsatz. Dieser wurde mittels oberflächlicher Elektroden, die an der Haut über den Digitalnerven angebracht wurden, zugeführt⁷⁹. Zudem wurden bei Ponys durch wiederholte, transkutane elektrische Stimulationen die Auswirkungen der Minimalen Alveolären Konzentration von Isofluran auf den Rückzugsreflex untersucht⁸⁰.

In einer anderen Studie wurde die Wirksamkeit von NSAIDs beurteilt, indem als nozizeptiver Stimulus ein Temperaturreiz in der Sattelgegend appliziert wurde⁸¹.

Außerdem wurden bereits mechanische nozizeptive Schwellenwerte vor und nach chirurgischen Eingriffen bei dieser Spezies ermittelt, um die Eignung von Druckalgometrie bei muskuloskeletalen Schmerzen zu eruieren⁸².

Um mechanische Allodynie bei Ratten zu beurteilen verglichen Vrinten und Hamers eine computerunterstützte Bewegungsanalysemethode „Cat Walk“ mit

der Verwendung von „von Frey Filamenten“. Bei diesen Tieren wurde der Nervus ischiadicus der rechten Hinterextremität mittels Ligaturen beschädigt, was zu einer vollständigen Leitungsunterdrückung dieses Nerven führte. Mit dieser Methode war es möglich schnell und objektiv verschiedene Gangparameter zu quantifizieren, eingeschlossen die Dauer verschiedener Schrittabfolgen und dem während der Bewegung auf den Boden aufgetragenen Druck. Von Frey Filamente werden eingesetzt um Hautregionen auf normale Empfindlichkeit wie auch auf Hyper- oder Hyposensibilität zu untersuchen. Diese Filamente (Haare) bestehen aus Nylon und weisen unterschiedliche Durchmesser auf. Als neurologisches Untersuchungsinstrument werden sie in der Schmerzforschung eingesetzt, indem sie mit genügend Kraft gegen die zu untersuchende Hautregion gedrückt werden, bis sie einknicken und eine U-Form annehmen. Die dafür benötigte Kraft ist konstant d.h. sie ist in der Dicke und Materialbeschaffenheit des Filaments festgelegt. Wird dieser Druck nicht wahrgenommen, besteht der Verdacht auf eine Neuropathie. Die Stimulationsintensität kann mit verschiedenen dicken von Frey Filamenten variiert werden ⁸³.

Mittels der thermischen und mechanischen Grenzwertbestimmung ermittelten Love *et al.* die analgetische Wirksamkeit von Azepromazin, Butorphanol und Buprenorphin bei Pferden. Für die thermische Grenzwertbestimmung wurde ein zuvor validiertes, drahtloses Testsystem in einem 15 cm² großen Hautfeld am lateralen Thorax, leicht distal und kaudal vom Widerrist angebracht. Diese Messsonde bestand aus einem kleinen Block des thermisch leitfähigen Epoxidharzes, in der Temperatur- und Wärme-sensitive Elemente integriert waren. Ein konsistenter Hautkontakt wurde durch eine Membran, die zwischen dem Sattelgurt und der Messsonde angebracht wurde, gewährleistet. Die Hauttemperatur wurde aufgezeichnet und die Messsonde mittels einer Fernbedienung mit einer konstanten Rate von 0,5°C/s erhöht. Haut- oder Kopfbewegungen zeigten den Endpunkt an, an dem die Erhitzung durch die

Fernbedienung sofort gestoppt wurde. Die dabei ermittelte Temperatur wurde registriert. Die Maximaltemperatur der Messsonde lag bei 53°C (oberer Endpunkt) um Hautverletzungen zu vermeiden. Die mechanische Schmerzschwelle wurde ermittelt, indem eine Manschette, die eine stumpfe Nadel beinhaltete, distal am Karpus, mit der Kontaktfläche der Nadel senkrecht zur dorsalen Seite des Metakarpalknochen, angebracht wurde. Die Kraft, die benötigt wurde um die in der Manschette integrierte Nadel gegen das Bein zu lenken, wurde konstant erhöht bis das Pferd das Bein bewegte, was als Endpunkt registriert wurde. Die Kraftzufuhr wurde auf 15 Newton begrenzt ⁸⁴. In einer Studie von Nolan *et al.* wurde das Schmerzverhalten von Schafen, einerseits mittels ansteigender Wärme an der Ohrmuschel, andererseits anhand kontinuierlicher Druckerhöhung am Vorderbein untersucht. Kontrolltiere erhielten hierbei vorher entweder nicht-analgetische Ataraktika oder blieben unbehandelt. Die Schmerzreaktionen dieser Tiere wurden verglichen mit Schafen, denen zuvor Opioid- und Alpha-2-Agonisten appliziert wurde. Schlussendlich wurden beide Methoden für die Beurteilung von Analgetika in der Anwendung bei Schafen als zuverlässig und nachvollziehbar bewertet ⁸⁵. In einer anderen Studie wurde ebenfalls die analgetische Wirkung von Buprenorphin mittels mechanischer und thermischer Grenzwertbestimmung getestet ⁸⁶. Das Ziel von Untersuchungen von Steagall *et al.* war es die Wirkung von Buprenorphin, Carprofen und physiologischer Kochsalzlösung bei Katzen mittels thermischer und mechanischer Schmerzgrenzerhebung zu beurteilen ⁶⁸. Für die Druckerhöhung wurde ein Plastikarmband am Vorderbein befestigt. Druck wurde mittels einer modifizierten Spritze aufgebaut. Bei Reaktionen wie Schütteln des Beines, Kopfdrehen oder Lautäußerung wurde der Druck abgesetzt, erfasst und aufgezeichnet. Für die thermische Algometrie wurde eine kleine Messsonde, mit integriertem Wärmeelement und ein Temperatursensor am Thorax angebracht. Bei 55°C stoppte die Erwärmung automatisch (cut-off),

wenn das Tier nicht schon vorher auf den Reiz durch Zucken der Haut, einem Sprung nach vorne oder Vokalisation reagierte.

Auch das Auslösen des nozizeptiven Rückzugreflexes wurde im Zusammenhang mit Untersuchungen experimenteller Nozizeption bei Tieren und Menschen umfassend angewendet. Der nozizeptive Rückzugsreflex ist ein polysynaptischer, spinaler Reflex der für die Ausweichreaktion verantwortlich ist um die Integrität des Körpers vor schädigenden Stimuli zu schützen. Spadavecchia *et al.* untersuchten diesen Reflex bei nichtsedierten Pferden, indem sie den palmaren digitalen Nerv des Vorderbeins transkutan durch elektrische Impulse stimulierten. Außerdem wurde das Schmerzverhalten auf die Stimuli beobachtet ⁸⁷. In einer analogen Studie von Bergadano *et al.* wurde der nozizeptive Rückzugsreflex der Vorder- und Hinterbeine bei wachen Hunden ebenfalls durch elektrische Stimulation analysiert und die darauf folgenden Veränderungen des Verhaltens erfasst ⁸⁸. Rohrbach *et al.* verwendeten ebenfalls diesen Reflex um die Wirkungen von Alpha-2-Agonisten bei Pferden zu vergleichen. Hier wurden die Digitalnerven elektrisch stimuliert ⁸⁹.

Dixon *et al.* entwickelten ein Gerät um die Wirkung von Analgetika bei Katzen mittels Hitze als nozizeptiven Stimulus zu evaluieren ⁷¹. Dieser Apparat, mit integriertem Wärmeelement und Temperatursensor, wurde um den Thorax des Tieres herum befestigt. Bei Reaktionen auf den thermischen Reiz wie Hautzucken, Umdrehen oder Springen wurde das System abgeschaltet und der entsprechende Wert dokumentiert.

Ebenso haben Dixon *et al.* mit einem mechanischem Reiz Grenzwertevaluationen an Vordergliedmaßen von Katzen durchgeführt ⁹⁰. Die Reizübertragung fand mittels eines pneumatischen Drucküberträgers auf drei abgerundete Metallstifte statt. Als Grenzwertsignal wurde die Bewegung der Gliedmassen verwendet. Ähnliche Untersuchungen wurden von der gleichen

Untersuchungsgruppe auch bei Hunden durchgeführt ⁷⁵. Als Analgetika wurden Fentanyl oder Butorphanol verwendet.

Auch mittels chemischer Substanzen können Schmerzmittel auf ihre Wirksamkeit getestet werden. Die Verwendung von Carrageen als Reizstoff um bei Ratten Ödeme der Extremitäten auszulösen, wurde 1962 zum ersten Mal von Winter *et al.* beschrieben. Carrageen ist eine Sammelbezeichnung für eine Gruppe langkettiger Kohlenhydrate, die in den Zellen verschiedener Rotalgenarten vorkommen. Durch eine subplantare Injektion von 0,05ml einer 1%igen Carrageen Suspension in NaCl wurde das Anschwellen der Extremität ausgelöst. Das Volumen dieser Gliedmaße wurde sofort und drei Stunden nach der Injektion gemessen. Der Unterschied zwischen diesen Messungen wurde anschließend als sogenanntes „Ödemvolumen“ bezeichnet ⁹¹. Der anti-inflammatorische Effekt von Indomethacin wurde ebenfalls anhand dieser Prozedur untersucht. Durch eine Modifizierung dieses Versuchs wurde dieser zu einem gängigen Testsystem für anti-inflammatorische Aktivität ⁹². Niemegeers *et al.* analysierten den inhibitorischen Effekt einiger Medikamente bei denen zum Teil eine antirheumatische Wirkung bekannt war. Dieses Model wurde anschließend als akzeptable vorläufige Auswahlmethode festgesetzt, um antirheumatische Aktivität zu eruieren ⁹³.

Hayes und Tyers untersuchten bei Ratten die Auswirkungen von Capsaicin auf nozizeptive Stimuli wie Hitze, Druck und chemische Reize und welchen Einfluss Capsaicin auf die Substanz P hat ⁹⁴. Capsaicin ist die scharfe, schmerzauslösende Substanz der Paprika. Bei lokaler oder systemischer Anwendung verursacht Capsaicin eine deutliche Stimulation peripherer Nozizeptoren, die von einer langanhaltenden Schmerzunempfindlichkeit gefolgt wird ^{95,96}. Für diesen Versuch wurde den Tieren subkutan einmal täglich über fünf Tage entweder Capsaicin mit steigender Dosierung oder das gleiche Volumen einer Trägerflüssigkeit injiziert. Anschließend erhielten die so behandelten Ratten nach dem Zufallsprinzip verschiedene Behandlungen um

nozizeptive Grenzwerte zu bestimmen. Der nozizeptive Grenzwert für Druck wurde mit Hilfe eines Analgesiometers an beiden Hinterpfoten ermittelt. Bei Auftreten von schriller Vokalisation oder dem Versuch die Pfote zurückzuziehen wurde der Vorgang beendet. Desweiteren wurden die Grenzwerte für Hitze bestimmt, zum einen indem die Schwänze der Tiere in heißes Wasser (50°C) getaucht wurden. Das Zurückziehen des Schwanzes wurde hier als Endpunkt definiert. Zum anderen mittels Verwendung einer heißen Platte. Das Belecken der Pfote wurde hierbei als nozizeptiver Grenzwert bewertet.

Ein weiterer therapeutischer Ansatz um starke Schmerzen zu kontrollieren stellt die Hemmung bzw. das Abtragen bestimmter Schmerzneurone dar. Um dieses Konzept zu testen verwendeten Karai et al. die flüchtigen Vanilloid-Rezeptoren-1 (TRPV-1, Transient Receptor Potential Vanilloid 1). Vanilloidrezeptoren sind Ionenkanäle die vor allem in freien Nervenendigungen vorkommen und als Schmerzrezeptoren fungieren. Durch die Gabe des TRPV-1-Agonisten Resiniferatoxin (RTX) an Nervenzellen wurde eine Kalziumzytotoxizität induziert, indem dieses die TRPV1 Ionenkanäle öffnete und selektiv Schmerzneuronen abtrug. RTX veranlasst den TRPV-1 für Kationen, hauptsächlich für Kalziumionen permeabel zu werden, Dies ruft einen stark reizenden Effekt hervor, welcher von Desensibilisierung und Analgesie gefolgt wird ⁹⁷.

3 Material und Methoden

3.1 Versuchsaufbau

Für diese Studie wurden insgesamt 18 weibliche, adulte Schweizer Alpenschafe, mit einem Durchschnittsalter von $2,7 \pm 0,6$ Jahren und einem Durchschnittsgewicht von $73,4 \pm 7,5$ kg, wiederholt auf Schmerzhaftigkeit untersucht. Diese Tiere wurden für eine andere Studie mit dem Titel: „Implantation von allogenen, in Albugel eingebetteten Bandscheiben-Chondrozyten in vorgeschädigte Nuclei pulposi – eine in vivo Studie an Schafen“ zweimal einer als schmerzhaft eingestuften Operation unterzogen (Defekt- und Implantationsoperation)⁹⁸.

Die Schmerzuntersuchung, auch Painscore genannt, wurde von zwei voneinander unabhängigen Beobachtern immer zur gleichen Uhrzeit mittels einer Schmerzbewertungstabelle, einer Algotermessung und einer Visuellen Analog Skala folgendermaßen durchgeführt:

Jedes Tier wurde zunächst vor dem jeweiligen Eingriff (Defekt- oder Implantationsoperation) an drei aufeinanderfolgenden Tagen (Tag -3/-2/-1) von den beiden Beobachtern auf Schmerzhaftigkeit untersucht. Die Untersuchungen begannen jeweils mit Eintritt in das Stallgebäude um 12 Uhr mittags. Dies sollte möglichst ruhig von statten gehen, um die Tiere so wenig wie möglich abzulenken und aufzuregen. Nach drei Minuten Gewöhnungszeit an die Anwesenheit der Personen wurde mit der Untersuchung begonnen. Am Tag der Operation selbst wurden die Tiere drei- bzw. viermal in bestimmten Zeitabständen beobachtet. Das an diesem Tag jeweils zuerst operierte Schaf wurde insgesamt viermal auf Schmerzhaftigkeit untersucht. Das zweite bzw. alle folgenden Tiere wurden insgesamt dreimal observiert. Das erste Painscore (Painscore I) wurde noch vor Gabe der Prämedikation durchgeführt. War mehr als eine Operation für diesen Tag geplant, wurden maximal zwei Tiere nacheinander untersucht. Dem ersten Schaf wurde nach dieser Untersuchung

Methadon (Methadon Streuli®, 0.2mg/kg KG, Streuli Pharma AG, Uznach, Schweiz) intramuskulär appliziert. Dieses Tier wurde nach 20 Minuten erneut auf Schmerzhaftigkeit untersucht (Painscore II) und im Anschluss mit Xylazin (Xylazin Streuli® ad us. vet. 0.1mg/kg KG, Streuli Pharma AG, Uznach, Schweiz) intramuskulär sediert. Die anderen für diesen Tag zu operierenden Schafe wurden zur gegebenen Zeit der zweiten Observation, inklusive der vorherigen Gabe von Methadon und der nach der Untersuchung erforderlichen Applikation von Xylazin unterzogen. Nachdem die Schafe nach der Operation extubiert und wieder bei Bewusstsein waren, wurde ihnen erneut Methadon i.v. durch den verantwortlichen Anästhesisten verabreicht. Anschließend wurden die Tiere zurück in den Stall transportiert. Dort wurden sie von den zwei Beobachtern vier Stunden später zum dritten Mal auf Schmerzhaftigkeit untersucht (Painscore III). Die Tiere, die an diesem Tag nicht zuerst operiert wurden, erhielten im Anschluss Buprenorphin (Temgesic®, 0.01mg/kg KG ,Essex Chemie AG, Luzern, Schweiz) intramuskulär. Die Tiere, die an dem Tag als erstes operiert wurden, erhielten stattdessen nochmals Methadon und wurden vier Stunden später zum vierten Mal untersucht (Painscore IV). Danach wurde ihnen ebenfalls Buprenorphin appliziert. Auch an den zwei der Operation folgenden Tagen (Tag+1/+2) wurden die Tiere auf Schmerzhaftigkeit untersucht. Der Ablauf der Schmerzuntersuchung stimmte mit dem der ersten drei Tage überein.

3.2 Versuchstiere

Die in dieser Studie verwendeten Tiere stammten aus der abteilungseigenen Herde, die auf einem landwirtschaftlichen Betrieb mit Weidegang gehalten wurden. Beim Ankauf wurden die Schafe einer ausführlichen Untersuchung unterzogen. Besonderen Wert wurde auf unversehrte Klauen, einen guten Ernährungszustand und die Eutergesundheit gelegt. Alle Schafe wurden

mittels einer Blutprobe serologisch auf Maedi/Visna getestet (virologisches Institut, Tierspital Bern). Eine Trächtigkeit wurde mittels Ultraschalluntersuchung ausgeschlossen. Falls doch eine Frühgravidität zu erkennen war, erfolgte eine Behandlung mit Dinoprost (Dinolytic® ad us. vet., Pfizer AG, Zürich, Schweiz).

Durch eine Vakzinierung mit einem inaktivierten Impfstoff (Ovilis®Heptavac P, Veterinaria AG, Zürich, Schweiz) wurde einer Clostridien- und Pasteurelleninfektion vorgebeugt. Um Moderhinke zu vermeiden wurde den Schafen ebenfalls ein inaktivierter Impfstoff (Footvax® ad us. vet., Provet AG, Lyssach, Schweiz) verabreicht.

Außerdem wurden die Schafe viermal jährlich mit Netobimin (Hapadex 5%®, 4ml/10kg KG p.o., Veterinaria AG, Zürich, Schweiz) und zweimal jährlich mit Doramectin (Dectomax®, 0.3ml/10kg KG s.c., Pfizer AG, Zürich, Schweiz) gegen Endo- und Ektoparasiten behandelt.

Eine bestandseigene Ohrmarke wurde ihnen eingezogen, wenn sie als gesund, Maedi/Visna negativ und nicht trächtig beurteilt wurden. Die Tiere wurden dann auf einem Hof in Herden gehalten, wiesen alle denselben unbeeinträchtigten Gesundheitszustand auf und hatten den gleichen Impf- und Entwurmungsstatus.

3.3 Perioperative Phase – 1. Operation

3.3.1 Operationsvorbereitung

Am Tag der Operation wurden die Tiere präanästhetisch untersucht. Als analgetische und sedative Prämedikation wurden Xylazin (Xylazin Streuli® ad us. vet., 0.1mg/kg KG, Streuli Pharma AG, Uznach, Schweiz) und Methadon (Methadon Streuli® 0.2mg/kg KG, Streuli Pharma AG, Uznach, Schweiz) intramuskulär appliziert.

Nach den Schmerzuntersuchungen (Painscore I und II) und dem Wirkungseintritt der Prämedikation wurde das jeweilige Tier aus seiner Box in den Operationssaal geführt. Nachdem der Halsbereich rasiert, gewaschen und desinfiziert war, wurde dem Schaf ein Venenverweilkatheder (BD Angiocath, BD Distribution Centre, Temse, Belgien) in die Vena jugularis eingesetzt. Über diesen erhielt es intravenös sowohl zur peri- als auch zur postoperativen Antibiotikaprophylaxe am Operationstag und an drei aufeinander folgenden Tagen alle 12 Stunden, Bencylpenicillin (Penicillin Natrium Streuli ad us. vet., 30000 I.E./kg KG, Streuli Pharma AG, Uznach, Schweiz) und alle 24 Stunden Gentamycin (Vetagent®, 4mg/kg KG, Veterinaria AG, Zürich, Schweiz). Zusätzlich wurde es, zur Prävention von Schmerzen und Entzündungen, alle 24 Stunden mit Carprofen (Rimadyl®, 4mg/kg KG, Pfizer AG, Zürich, Schweiz) versorgt. Außerdem wurde als Tetanusprophylaxe einmalig equines Tetanusantitoxin (3000 I.E., Tetanus-Serum Intervet®, Veterinaria AG, Zürich, Schweiz) subcutan appliziert.

3.3.2 Anästhesie

Die Anästhesie wurde mit Diazepam (Valium®, 0.1mg/kg KG, Roche Pharma AG, Reinach, Schweiz), Ketamin (Narketan®, 3-5mg/kg KG, Vetoquinol AG, Belp-Bern, Schweiz) und Propofol (Propofol 1% MCT Fresenius 0.2-0.4mg/kg KG, Fresenius Kabi AG, Stans, Schweiz) intravenös eingeleitet. Endpunkt war die Intubierbarkeit. Die Intubation wurde durch vorherige Gabe einiger Pumpstöße Lidocainspray (Xylocain® 10% Spray, AstraZeneca AG, Zug, Schweiz) erleichtert. Mittels einer 1-1,5Vol.-% Isofluran Inhalation (Attane™ Isoflurane ad us. vet., Provect AG, Lyssach, Schweiz) in Sauerstoff und einer intravenösen Propofol (1mg/kg/h) und Ringerlactat (10ml/kg/h) Dauerinfusion wurde die Narkoseerhaltung während der gesamten Operationsdauer gewährleistet. Während der Anästhesie wurden die Tiere mit Hilfe von EKG,

Pulsoxymetrie, Kapnographie, Messung der Isofluran- und Sauerstoffkonzentrationen (inspiratorisch und expiratorisch) oesophagealer Temperaturmessung und invasiver Blutdruckmessung (Arteria auricularis) überwacht.

3.3.3 Defektoperation

Für die Operation wurden die anästhesierten Schafe sternal und 45° ihrer Längsachse nach links gekippt gelagert. Die 30cm lange Hautinzision erfolgte von dorsolateral auf der rechten Seite der Lendenwirbelsäule etwa 3cm von der Mittellinie entfernt über den Lendenwirbeln 1-5. Anschließend wurde die darunterliegende Faszie (Fascia thorakolumbalis) dargestellt und inzidiert. Um die Gelenke und die Prozess transversi der Wirbelsäule freizulegen wurde die Rückenmuskulatur (M. longissimus lumborum und epaxiale Muskulatur) stumpf durchtrennt.

Das Weichteilgewebe an der Insertionsstelle der Prozess transversi und im Bereich der Anuli fibrosi wurde abpräpariert und somit die Bandscheiben der Lendenwirbelsäule L1/2 bis L4/5 zugänglich gemacht. Falls nötig wurde mit Hilfe von Durchleuchtung (C-Bogen) die korrekte Lokalisation bestimmt. Der kaudalste Wirbel, der in Kontakt mit einem Rippenköpfchen stand, wurde als T13 definiert. Nach der Darstellung der jeweiligen Bandscheibe wurde diese mit einer 11G Knochenmarks-Biopsiestanze (Monoject™ Bone Marrow Biopsy/Aspiration Needle, Kendall Healthcare, Covidien, Mansfield, USA) geschädigt, indem diese in einem Winkel von ca. 60-45°, von lateral in die zu schädigende Bandscheibe eingeführt wurde und mehrfach fächerförmig vor- und zurückgeschoben wurde. Durch die Schädigung des Anulus fibrosus und des Nucleus pulposus mit dieser Hohlnadel konnte bei den Spendertieren Bandscheibenmaterial gewonnen werden, das für die Kultivierung von Knorpelzellen Verwendung fand. Abschließend wurde die Operationswunde mit steriler Kochsalzlösung (NaCl 0.9% Fresenius, Fresenius Kabi, Stans,

Schweiz) gespült. Der Wundverschluss erfolgte in drei Schichten. Die Faszie wurde durch einzelne U-Hefte mit resorbierbarem Nahtmaterial (Polysorb™ 2-0, Syneture Covidien, Dublin, Irland) verschlossen. Für das subkutane Fettgewebe und die Unterhaut wurde eine fortlaufende Kürschnernaht zum Verschluss angewendet (Ethicon Vicryl 2-0, Johnson & Johnson AG, Spreitenbach, Schweiz) und die Haut wurde mit Wundklammern (Appose™ ULC 35W, Medical Solution, Hünenberg, Schweiz) verschlossen. Eine Kompresse wurde zum Schutz als Decknaht ebenfalls mittels Klammern fixiert.

3.3.4 Postoperative Phase

Sobald bei den Schafen der Schluckreflex einsetzte wurden sie extubiert und erhielten Methadon. Die Tiere wurden daraufhin von einer Begleitperson mit einem Tiertransporter zurück in den Stall transportiert und während der Aufwachphase, bis sie wieder selbstständig stehen konnten durch die Begleitperson intensiv überwacht. Es wurde ihnen sofort Heu und Wasser ad libitum angeboten.

Nach vier Stunden wurden die Tiere zum dritten Mal an diesem Tag auf Schmerzhaftigkeit untersucht (Painscore III) und ihnen im Anschluss erneut Methadon i.v. appliziert. Bei den Tieren die an diesem Tag zuerst operiert wurden, wiederholte sich diese Prozedur nach weiteren vier Stunden noch einmal, ebenfalls mit anschließender Methadongabe (Painscore IV). Sowohl die erst- als auch die darauffolgend operierten Tiere erhielten nach ihrer letzten Methadondosis wieder jeweils vier Stunden später Buprenorphin.

An den drei der Operation folgenden Tagen wurde den Tieren Bencylpenicillin, Gentamycin und Carprofen in den intravenösen Katheder appliziert. Der I.V.-Katheder wurde nach diesen drei Tagen, der Gaze-Schutzverband nach vier Tagen und die Klemmen der Hautnaht nach zehn Tagen nach der Operation entfernt.

Die Schmerzuntersuchung erfolgte weiterhin an den zwei Tagen post operationem jeweils um 12 Uhr. Zwischen den zwei Operationen und bis zu ihrer Schlachtung wurden die Schafe in Gruppen von 2-6 Tieren in kleinen Boxen am Tierspital gehalten.

3.4 Perioperative Phase – 2. Operation

3.4.1 Operationsvorbereitung

Die Operationsvorbereitung der Implantationsoperation erfolgte analog der Operationsvorbereitung der Defektsetzung. Siehe 3.3.1

3.4.2 Anästhesie

Die Anästhesie stimmte mit der Anästhesie der ersten Operation überein. Siehe 3.3.2

3.4.3 Implantationsoperation

Zwei bis vier Wochen nach der Defektsetzung wurden die Tiere erneut einer Operation ausgesetzt. Dabei wurden in eine der vorher geschädigten Bandscheiben Chondrozyten mit Albugel und in eine andere Bandscheibe nur Albugel injiziert. Eine weitere Bandscheibe blieb bereits während der Defektoperation unberührt. Die vierte Bandscheibe wurde zwar in der Defektoperation geschädigt, jedoch in der Implantationsoperation nicht behandelt. Die Lokalisationen der Defektsetzungen der Bandscheiben der einzelnen Schafe können der Tabelle 7.1.1.1 entnommen werden

Für die Operation wurden die Tiere gleich gelagert wie zuvor. Der Zugang erfolgte von dorsolateral auf der linken Seite. 16 Tiere wurden mittels einem offenen Zugang operiert. Bei zwei Schafen (13-06 und 13-07) wurde die

Injektion via Hautschnitt appliziert. Die dafür vorgesehenen Bandscheiben wurden zuvor mittels Durchleuchtung (C-Bogen) lokalisiert.

Das verwendete Albugel (mit oder ohne Chondrozyten) und die Vernetzerflüssigkeit wurden bereits vor dem Eingriff im Zellkulturlabor in die jeweiligen Kammern einer Doppelkammerspritze gefüllt und steril verpackt. Nach Säuberung der Haut wurde eine 13G-Biopsiestanze (Monoject™ Bone Marrow Biopsie/ Aspiration Needle, Kendall Healthcare, Convidien, Mansfield, USA) in einem Winkel von circa 60-45° von lateral in die jeweilige Bandscheibe hineingestochen. Die genaue Platzierung wurde mittels C-Bogen nochmals überprüft. Nach dem Zurückziehen des Mandrins wurde eine Injektionskanüle in die Biopsiestanze eingeführt. Nach Vorbereitung und einminütiger Vorwärmung der sterilen Doppelkammerspritze durch eine Hilfsperson wurde das Gel langsam in die Bandscheibe injiziert. Bis zur Polymerisation wurde die Doppelkammerspritze einige Minuten auf der Kanüle belassen. Anschließend wurde die Spritze, die Kanüle und die Biopsiestanze entfernt. Der Wundverschluss erfolgt analog zur ersten Operation (3.3.3).

3.4.4 Postoperative Phase

Diese Phase verlief analog der postoperativen Phase der ersten Operation. Siehe 3.3.4

3.5 Aufbau und Abfolge der Schmerzmessung

3.5.1 Schmerzskala

Die Schmerzskala beinhaltete insgesamt 27 Untersuchungspunkte. Sie wurde entwickelt unter Berücksichtigung klinisch relevanter Kriterien, die Schmerzen beim Schaf ausdrücken können. Zudem wurden verhaltensorientierte Parameter in die Untersuchungen mit eingeschlossen. Diese Untersuchungspunkte wurden anhand vorangegangenen Erfahrungen der

Arbeitsgruppe (Dr. Peter Kronen, Dissertation Ingmar Meth) und der Literatur entworfen. Zudem wurde im Vorfeld eine Expertengruppe von 10 Spezialisten ausgewählt, kontaktiert und zu diesem Thema befragt. Zwei Wiederkäuerchirurgen, ein Wiederkäuerinternist und drei Schmerzspezialisten gaben diesbezüglich Empfehlungen, die anschließend in die Gestaltung der hier verwendeten Schmerzbewertungsskala miteinbezogen wurden.

3.5.1.1 Die Untersuchungspunkte

Allgemeinverhalten

Bei diesem Untersuchungspunkt wurde darauf geachtet, wie sich das einzelne Tier verhielt, wenn der Untersucher vor der Box stehen blieb und es beobachtete. Gegebenenfalls wurde dem Tier etwas zugerufen oder eine Handbewegung gemacht um die Interaktion mit den anderen Schafen zu testen. Hierfür gab es sieben mögliche Unterscheidungen:

1. Das Tier reagierte sofort. Es war neugierig und aufmerksam. Deutlich war hier, dass es mit den Augen aktiv die Vorgänge seiner Umgebung verfolgte.
2. Das Schaf zeigte reduzierte Aufmerksamkeit. Die Reaktion auf die Anwesenheit des Untersuchers fand erst nach einem herbeigeführten Reiz, wie Klatschen, statt.
3. Es wurde Teilnahmslosigkeit, Mattigkeit und Apathie beobachtet. Augen- und Kopfbewegungen gingen verzögert vonstatten.
4. Die Augenlider des Tieres waren halb geschlossen. Es reagierte nur auf sehr starke Reize, wie Berührung oder lautes Zurufen, und nur mit vorübergehender Aktivität.
5. Das Tier befand sich nur durch zugeführte Schmerzen im Wachzustand.
6. Beobachtung von Schreckhaftigkeit.
7. Heftige Abwehrbewegungen waren zu erkennen.

Nervosität

Mittels dieses Parameters wurde festgestellt, ob es sich allgemein um ein ruhiges, zutrauliches, ein scheues oder ein panisches Schaf handelte. Dabei handelte es sich um eine subjektive Einschätzung des Beobachters.

Position/Interaktion

Mit diesem Parameter wurde die Position bzw. Interaktion der Schafe in ihrer Box beschrieben. Notiert wurde hierbei, ob das Tier stand, ob es zuerst lag, jedoch sofort aufstand oder ob es lag und verzögert aufstand. Außerdem gab es noch die Möglichkeiten, dass ein Tier lag und erst nach einer Reizung wie z.B. Klatschen aufstand oder trotzdem liegen blieb.

Stampfen

Ob ein Schaf während der Untersuchung keinmal, ein- bis viermal oder mehr als viermal mit seinen Extremitäten stampfte wurde ebenfalls in die Untersuchungsliste eingetragen.

Atmung

Die Atmung wurde adspektorisch beurteilt. Es wurde unterschieden zwischen physiologischer- und von dieser abweichenden Atmung. Unter physiologisch verstand man eine regelmäßige Atmung mit einer Atemfrequenz von 16-30 Atemzügen pro Minute. Der Typus sollte kostoabdominal mit abdominaler Betonung sein. Wurden von der als physiologischen eingestuften Atmung Abweichungen festgestellt, wurden diese notiert. Abweichungen waren zum Beispiel pumpende Atmung, Tachypnoe oder Bradypnoe.

Stöhnen

An dieser Stelle wurde registriert ob ein Schaf während der Observation keinmal, ein-bis viermal oder mehr als viermal stöhnte.

Kopfhaltung/Kopf-Hals-Achse

Hier wurde die Kopfhaltung der Tiere erfasst, in welcher sie am häufigsten während der Beobachtungszeit verweilten. Unterschieden werden konnte zwischen einer Kopf-Hals-Achse über der Horizontalen, einer horizontalen Kopf-Hals-Achse und einer unter der Horizontalen.

Rückenhaltung

Unterschieden wurde zwischen einem geraden Rücken und einem Rücken mit erkennbarer Kyphose oder Lordose.

Wiederkauen

Während der Untersuchungszeit wurde beobachtet ob ein Schaf die gesamte Zeit, nur hin und wieder oder gar nicht wiederkaute.

Zähneknirschen

Ob überhaupt, ob ein- bis viermal oder ob mehr als viermal Zähneknirschen festgestellt wurde, wurde unter diesem Punkt vermerkt.

Ohrenstellung

Bei diesem Untersuchungspunkt konnte der Beobachter zwischen den Varianten Ohren meist vorne, Ohren meist hinten oder Ohren meist unten wählen.

Ohrenspiel

Das Spiel mit den Ohren konnte gesteigert, wechselnd bzw. auch nicht vorhanden sein. Unter gesteigert wurde deutlich häufigeres sichtbares Ohrenspiel als normal verstanden. Normal wurde mit wechselnd bezeichnet. Hierbei zeigten die Tiere immer wieder vereinzelt Bewegungen mit den Ohren.

Auge-Lidöffnung

Bei diesem Punkt differenzierte man zwischen:

1. ganz geöffnete Augen
2. halb geöffnete Augen mit zusätzlich hängenden Lidern
3. geschlossene Augen.

Auge-Pupillengröße

Die Pupillengröße wurde folgendermaßen definiert:

1. Die Pupille nahm mehr als die Hälfte des sichtbaren Auges ein.
2. Die Pupille nahm weniger als die Hälfte des sichtbaren Auges ein
3. Pupille und Regenbogenhaut nahmen etwa gleich viel Fläche des sichtbaren Auges ein.

Nasenspiel

Das Nasenspiel wurde in gesteigert, wechselnd und nicht vorhanden eingeteilt. Wechselnd bedeutete vereinzelt vorkommende Bewegungen der Nase ohne weitere Besonderheiten.

Nasenöffnung

Hier wurde zwischen normal gestellten, aufgrund des Nasenspiels wechselnden und weit gestellten Nasenlöchern unterschieden.

Fresslust bei Angebot

Um die Fresslust beurteilen zu können wurde den Tieren einer Box Heu in den Futtertrog vorgelegt. Es wurde beobachtet, ob sich die Schafe bei Angebot des Futters sofort zur Fressstelle bewegten und daraufhin auch sofort mit dem Fressen begannen oder ob sie erst zögerten bevor sie sich zum Futtertrog bewegten und mit der Futteraufnahme starteten. Außerdem gab es noch die Variante, dass keine Futteraufnahme stattfand.

Interaktion mit der Gruppe

Bei diesem Parameter sollte festgestellt werden, welche Stellung das einzelne Schaf im Herdenverband hatte. Es kam vor, dass es sehr eng mit den anderen Tieren zusammen stand, normal in der Gruppe integriert war, oder sich isoliert in einer Boxenecke aufhielt.

Interaktion mit der Gruppe bei Eintritt des Beobachters

Um den Zusammenhalt der Herde zu beurteilen, betrat der Untersucher die Box. Die darauf folgende Reaktion der Tiere wurde registriert und notiert. Hierbei gab es folgende Fälle zur Auswahl:

1. Das Schaf suchte die Nähe zu den anderen Tieren in der Box und rückte mit diesen näher zusammen.
2. Die Schafe flüchteten gemeinsam in eine andere Ecke der Box. Dort rückten sie dann wieder eng zusammen.
3. Das Tier stand von Beginn an allein, interagierte aber bei Näherung des Untersuchers mit den anderen Tieren und flüchtete mit bzw. zu ihnen.
4. Das Schaf war von Anfang an isoliert und stand auch bei Näherung nicht in Kontakt mit dem Rest der Herde.

Manipulationsreaktion

Für diesen und die folgenden Untersuchungspunkte wurde das Tier in der Box eingefangen, mit einem Strick fixiert und am Gatter angebunden. Die Reaktion hierauf konnte zum einen panisch sein- dabei versuchte das Schaf angestrengt sich aus der Fixierung zu befreien. Sie konnte jedoch auch lethargisch oder ruhig sein, oder aber das Tier zeigte eine mittelgradige Gegenwehr.

Pansenmotorik

Mittels eines Stethoskops wurde der Pansen in der linken Hungergrube auskultiert. Wenn innerhalb zwei Minuten 1 bis 4 kräftige, auslaufende

Pansen Geräusche vorkamen, wurden diese gezählt und aufgezeichnet. Wurde während dieser Zeitspanne keine Pansenkontraktion gehört, wurde dies als Pansenstillstand bezeichnet.

Andere Magen-Darm-Trakt Geräusche

Andere Geräusche seitens des Magen-Darm-Traktes, die nicht eindeutig dem Pansen zuzuordnen waren wurden ebenfalls registriert und notiert.

Berührung nahe OP-Feld

Vorab wurden die Tiere an der Stelle an der später die entsprechende Operation stattfinden sollte rasiert. Zur Beurteilung dieses Untersuchungspunktes strich der Untersucher mit den Fingerspitzen sanft auf beiden Seiten der Wirbelsäule entlang. Festgestellt wurde dann, ob die Tiere sofort bei, bzw. nach der Berührung Abwehrbewegungen oder Fluchtversuche zeigten, ob sie kurz warteten und dann erst auswichen, ob nur lokal Muskel- oder Hautzucken registriert wurden oder ob sie gar nicht auf die Berührung reagierten. Unter Abwehrbewegungen verstand man Einknicken bzw. Nachgeben des Hinterteils oder der Hintergliedmaßen und Ausweichen nach vorne oder zur Seite.

Palpation

Für die Ausführung der schwachen und starken Palpation wurde vorab das hierfür verwendete Instrumentarium nach Iff *et al.* angefertigt⁹⁹. Dabei handelte es sich um 10ml Einwegspritzen, bei denen man den Konus mit Rapid Araldit (Huntsman Advanced Materials, Switzerland GmbH) Zweiphasenkleber gasdicht verschloss (Abbildung 7.3.1). Dies war möglich, indem man den Spritzenkolben erst ab- und dann wieder auf die Spritzenzylinder setzte. Um die Palpation auszuführen wurde der Spritzenkolben erst rechts dann links von kranial nach kaudal im ausrasierten OP-Feld lateral der Wirbelsäule aufgesetzt

und niedergedrückt. Für die schwache Palpation wurde der luftgefüllte Raum der Spritze um 3ml, für die starke Palpation um 5ml komprimiert.

Sowohl bei der schwachen, als auch bei der starken Palpation wurde folgendes beurteilt:

1. Das Tier zeigte keine Reaktion auf die Manipulation.
2. Es waren nur Muskel-und, oder Hautzuckungen zu erkennen.
3. Erst nach einer kurzen Verzögerung wich das Schaf dem Druck aus.
4. Das Tier zeigte sofort bei Druckaufbau mit der Spritze Abwehrbewegungen und Fluchtversuche, indem es entweder mit dem Hinterteil bzw. den Hinterextremitäten einknickte oder nach hinten, nach vorne oder zur Seite hin auswich.

Algometermessung

Für die Algometermessung wurde der ProDPlus® (pressure rate onset device), ein Handpalpometer der Firma Topcat Metrology Ltd. verwendet. Detaillierte Beschreibung siehe 3.4.3- Mechanische nozizeptive Grenzwertbestimmung.

Visuelle Analogskala

Siehe 3.4.2- Visuelle Analogskala

3.5.2 Visuelle Analogskala

Die visuelle Analogskala ist eine Methode Schmerzen zu messen. Mittels einer 10 cm langen horizontalen Geraden wurden die vom Beobachter subjektiv eingeschätzten Schmerzen des Schafes zwischen den Extrempunkten „kein Schmerz“- auf dem linken Ende und „unerträglicher Schmerz“- auf dem rechten Ende der Geraden markiert, indem er als Abschluss der Schmerzuntersuchung einen vertikalen Strich durch die horizontale Gerade

zog. Der genaue Schnittpunkt mit der Geraden wurde anschließend mit einem Lineal gemessen und als „VAS-Score“ im Datenblatt vermerkt.

3.5.3 Mechanische nozizeptive Grenzwertbestimmung

Bei der mechanischen nozizeptiven Grenzwertbestimmung handelt es sich um eine Messtechnik um Schwellen- bzw. Grenzwerte für die Schmerzempfindlichkeit zu ermitteln. Hierfür wurde der ProDPlus® (pressure rate onset device) ein Handpalmometer der Firma Topcat Metrology Ltd. (Abbildung 7.3.3) von den zwei in den Versuch eingeschlossenen Beobachtern auf die gleiche Weise angewendet. Beobachter 1 führte stets als erstes die Messungen der jeweiligen Tiere durch, gefolgt von Beobachter 2, der dies auf die gleiche Art und Weise tat. Die Messwerte konnten auf einem im Gerät integrierten Display in Newton abgelesen werden. Um diese Untersuchung durchzuführen, wurde der Prüfkopf/Messsonde des Druckmessgeräts wie bei dem Parameter „Palpation“ an jeweils drei aufeinanderfolgenden Stellen erst rechts dann links von kranial nach kaudal im ausrasierten OP-Feld lateral der Wirbelsäule aufgesetzt und sanft niedergedrückt (Abbildung 7.3.2). Dabei wurde der Druck stetig gesteigert. Reagierte das Tier auf diesen Stimulus, z. B. mit Einknicken des Rückens oder Bewegungen nach vorn, hinten oder zur Seite wurde der Vorgang sofort gestoppt und als „Endpunkt“ oder Reizschwelle für Schmerzen registriert. Reagierte das Tier nicht auf den stetig steigenden Druck, wurde der Vorgang bei 40 Newton abgebrochen.

3.6 Statistische Auswertung

Bevor es zu einer endgültigen statistischen Auswertung kam, wurde mit Hilfe von Graphen eine Vorauswahl der Parameter getroffen. Nur Untersuchungspunkte, die daraufhin als sinnvoll eingestuft wurden, i.e. bestimmte Muster waren bei mehreren Tieren zu erkennen, wurden

letztendlich in diese Auswertung mit einbezogen. Die verwendeten Parameter wurden jeweils entweder als nicht schmerzhaft oder schmerzhaft eingestuft. Nur die folgenden Parameter fanden also Eingang in die mathematisch-statistische Beurteilung:

1. Wiederkauen: Bei diesem Parameter wurde die Beobachtung Wiederkauen während der gesamten Untersuchung und zeitweise Wiederkauen als physiologisch, kein Wiederkauen als pathologisch angesehen.
2. Pansenmotorik: Hier wurden 2-4 Pansengeräusche während einer Auskultationszeit von 2 Minuten als normal befunden. Ein bzw. gar kein Geräusch während dieser Zeit galt als nicht normal.
3. Ohrenstellung: Eine Position von „Ohren meist vorne“ und „Ohren meist hinten“ wurden als physiologisch eingestuft. Als pathologische Ohrenstellung wurde „Ohren meist unten“ angesehen.
4. Zähneknirschen: Während der Beobachtungszeit wurde zwischen kein Zähneknirschen –keine Schmerzen- und 1-4 mal bzw. mehr als 4 mal Zähneknirschen- schmerzhaft- unterschieden.
5. Berührung im OP-Feld: Bei diesem Beobachtungsparameter wurde eine sofortige Abwehrbewegung und verzögertes Ausweichen als schmerzhaft angesehen. Lokale Muskel- oder Hautzuckungen bzw. keine Reaktion galten als nicht schmerzhaft.
6. Schwache Palpation: Die Beurteilung dieses Untersuchungspunktes stimmte mit der Einteilung des Parameters „Berührung im OP-Feld“ überein.
7. Starke Palpation: Auch diese Konstante wurde analog dem Parameter „Berührung im OP-Feld eingeteilt.
8. VAS: Dieser Untersuchungspunkt wurde nicht in die Kategorien schmerzhaft bzw. nicht schmerzhaft unterteilt.

9. Algometer: Auch bei dieser Messmethode wurde nicht zwischen schmerzhaft und nicht schmerzhaft unterschieden.

Für die statistische Auswertung wurden folgende Fragen durch verschiedene Tests evaluiert.

1. Hat der Beobachter einen Einfluss auf die einzelnen Parameter?
2. Hat der Zeitpunkt der Beobachtung einen Einfluss auf die einzelnen Untersuchungspunkte?

Hierfür wurde zudem das AIC (Akaikes Informationskriterium) ermittelt. Das AIC vergleicht zwei verschiedene statistische Modelle und gibt an, welches für die entsprechende Untersuchung nützlicher ist. Für diese Studie wurde ein Modell mit nur einem Beobachter einem Modell mit zwei verschiedenen Beobachtern im AIC gegenübergestellt. Das Modell mit dem niedrigeren AIC-Wert war für diesen Versuch am besten geeignet und wurde zur weiteren Evaluation verwendet.

Für die statistische Beurteilung über den Einfluss der Beobachtungszeitpunkte wurden die einzelnen Beobachtungszeitpunkte in Blöcke zusammengefasst:

Defektoperation:

Zeitblock 1 = „first baseline“

Untersuchungen jeweils an drei Tagen vor dem chirurgischen Eingriff.

Zeitblock 2

1. Beobachtung am Tag der Operation noch vor der Applikation von Methadon (D OPI).

Zeitblock 3

2. Beobachtung am Operationstag nach der Applikation von Methadon, jedoch noch vor dem Eingriff (D OPII).

Zeitblock 4

3. und 4. Beobachtung am Operationstag.

3. Observation am Operationstag: 4 Stunden nach der Methadongabe die im Anschluss der Operation durch den Anästhesisten erfolgt ist (D OPIII). Nach dieser Observation wurde durch den Beobachter erneut Methadon verabreicht.

4. Beobachtung am Tag der Operation: 4 Stunden nach der dritten Observation (D OPIV). Diese Untersuchung fand nicht bei allen Versuchstieren statt.

Zeitblock 5

Tag +1= Untersuchung ein Tag nach dem Eingriff.

Zeitblock 6

Tag+2= Observation zwei Tage nach der Operation.

Implantationsoperation:

Zeitblock 7 = „second baseline“

Untersuchungen jeweils an drei Tagen vor dem chirurgischen Eingriff.

Zeitblock 8

1. Beobachtung am Tag der Operation noch vor der Applikation von Methadon (I OPI).

Zeitblock 9

2. Beobachtung am Operationstag nach Methadongabe, jedoch noch vor dem Eingriff (I OPII).

Zeitblock 10

3. und 4. Beobachtung am Operationstag.

3. Observation am Operationstag: 4 Stunden nach der Methadongabe die im Anschluss der Operation durch den Anästhesisten erfolgt ist (I OPIII). Nach dieser Observation wurde durch den Beobachter erneut Methadon verabreicht.

4. Beobachtung am Tag der Operation: 4 Stunden nach der dritten Observation (I OPIV). Diese Untersuchung fand nicht bei allen Versuchstieren statt.

Zeitblock 11

Tag +1= Untersuchung ein Tag nach dem Eingriff.

Zeitblock 12

Tag+2= Observation zwei Tage nach der Operation.

Die Zeitblöcke wurden auf diese Weise beurteilt:

- 1) Die „baseline“ (Zeitblock 1) wurde allen weiteren Zeitblöcken (2-12) gegenübergestellt.
- 2) Die Zeitblöcke 8,9,10,11,12 der Implantationsoperation wurden dem Zeitblock 7 („second baseline“) gegenübergesetzt.
- 3) Jeder Zeitblock der Defektoperation wurde mit dem entsprechenden Zeitblock der Implantationsoperation verglichen (1:7; 2:8; 3:9; 4:10; 5:11; 6:12).

Dabei wurde die statistische Signifikanz wie folgt dargestellt:

$p > 0.1$ – keine Evidenz

$p = 0.1-0.05$ – schwache Evidenz

$p = 0.05 - 0.01$ – Evidenz

$p < 0.01$ – starke Evidenz

Wo statistisch signifikante Unterschiede gefunden wurden, wurde zusätzlich der Estimate (Schätzwert) errechnet. Der Estimate gibt an, wie groß der geschätzte, auf die Gesamtpopulation projizierte Unterschied zwischen den Zeitblöcken ist. Er stellt also eine Einschätzung eines „klinisch relevanten“ Unterschiedes dar. Die Berechnung dieses Unterschiedes auf der Basis des berechneten p-Wertes mag also als der wirklich praktisch relevante Unterschied verstanden werden.

4 Resultate

4.1 Tiere und Operationsverlauf

Alle 18 Versuchstiere haben sowohl die Anästhesie, als auch die Operationen, im Rahmen der als klinisch normal zu erachteten Variationen von 20%, gut überstanden. Es traten doch einige Komplikationen auf: aufgrund von Gefäßrupturen traten bei den Schafen 13-01, 13-02, 13-03, 13-05, 13-10 und 13-20 während einer der Operationen mittlere bis stärkere Blutungen auf. Das Schaf 13-05 zeigte eine starke Blutungsneigung während des Operationsverlaufes der Defektoperation. Eine Blutung konnte intraoperativ nicht vollständig gestillt werden. Aus diesem Grund wurde die Unterhaut und die Muskulatur mit Einzelheften verschlossen, dabei kam es zur Bildung eines Hämatoms. Zudem benötigte das Tier mehr Zeit um nach dem Eingriff und der Narkose wieder zu vollem Bewusstsein zu gelangen. Auch bei der Implantationsoperation wurde bei diesem Tier eine starke Blutungsneigung festgestellt. Bei Schaf 13-10 kam es zu einem relativ großen Blutverlust (2,5l). Um den kolloidosmotischen Druck in den Gefäßen aufrecht zu halten, wurde bereits während der Operation eine Hetastarch (HAES-steril 6%® ad us. vet., Fresenius-Kabi. Oberdorf, Schweiz) Infusion gegeben. Das Tier lag nach der Operation vermehrt, jedoch normalisierte sich sein Allgemeinzustand und die Schleimhautfarbe innert 48 Stunden wieder. Bei den Tieren 13-04 und 13-07 wurde bei den ersten Aufstehversuchen nach der Defektoperation eine leichte Schwäche der Hinterextremität entdeckt, die jedoch innerhalb der ersten Stunden postoperativ wieder verschwand. Das Schaf 13-07 wies diesbezüglich auch bei der Implantationsoperation Probleme auf. Hier konnte es das rechte Hinterbein bei den ersten Aufstehversuchen nicht belasten und überkötete die Klaue. Zudem zeigte es keine Reaktion beim Versuch die Haltung der Extremität zu korrigieren. Kurz darauf konnte das Schaf die Gliedmaße, vorausgesetzt sie wurde vorher in korrekter Position hingestellt, wieder belasten. Jedoch fiel es

noch ab und an hin und konnte nur schwer allein aufstehen. Aufgrund dieser Probleme wurde die betroffene Gliedmasse mit einem Polsterverband im distalen Bereich geschützt und das Tier in eine Hängevorrichtung verbracht. So wurde verhindert, dass das Tier zu viel lag. Nach zwei Tagen und Gabe von Butaphosphan (Catosal 10%® ad us. Vet., Provect AG, Lyssach, Schweiz) und Cyanocobalamin/ Pyridoxin-Thiamin (B-Neuron ad us. vet., Vétquinol, Ittigen, Schweiz) erholte sich das Tier wieder und wurde in die Herde zurück gestellt. Ein Stellreflex war wieder vorhanden, die Extremität wurde jedoch beim Gehen hinterhergeschliffen. Das Tier konnte aber wieder selbstständig gehen und stehen.

4.2 Einfluss des Beobachtungszeitpunktes auf die einzelnen Untersuchungsparameter

Wiederkauen

Für die Gegenüberstellung des Zeitblocks 1 (ZB 1, „first baseline“) mit allen weiteren Zeitblöcken (ZB 2-12) ergaben sich folgende Ergebnisse:

Die Vergleiche des ZB 1 mit ZB 2, ZB 3 und ZB 8 zeigten starke Evidenzen für eine Reduktion des Wiederkauverhaltens in diesen immediat präoperativen Zeitblöcken. Bei der Gegenüberstellung von ZB 1 und ZB 4, dem ersten postoperativen Zeitblock, konnte eine normale Evidenz festgestellt werden.

Der Vergleich von ZB 1 und ZB 7 ergab ebenfalls eine normale Evidenz. Für die Gegenüberstellungen von ZB 1 mit ZB 5, ZB 6, ZB 9, ZB 10, ZB 11 und ZB 12 wurden keine Evidenzen registriert. Die ermittelten Estimate-Werte zeigen bei den Gegenüberstellungen von ZB 1 und allen weiteren ZBs (2-12), dass zwischen ZB 1 und ZB 3 die größte (+4,01) und zwischen ZB 1 und ZB 7 die niedrigste (-1,08) Diskrepanz vorhanden war.

Für die Vergleiche der zweiten Operation, also dem Zeitblock 7 („second baseline“) mit den Zeitblöcken 8-12 wurde ein ähnliches Bild festgestellt:

Die Gegenüberstellungen von ZB 7 und ZB 8 bzw. ZB 10 ergaben starke Evidenzen. Der Vergleich von ZB 7 mit ZB 11 wies in diesem Zusammenhang eine schwache Evidenz auf. Für ZB 7: ZB 9 bzw. ZB 12 wurde analog dazu keine Evidenz festgestellt. Der höchste Estimate-Wert wurde bei ZB 7: ZB 8 (+3,40) und der niedrigste bei ZB 7: ZB 11 (+1,35) ermittelt.

Für die Gegenüberstellungen der Zeitblöcke der Defektoperation mit den entsprechenden der Implantationsoperation ergab sich für ZB 1: ZB 7 eine normale Evidenz, sonst wurden keine weiteren Evidenzen festgestellt.

Siehe auch Tabellen 7.1.2.1.1- 7.1.2.1.3.

Zähneknirschen

Bei den Vergleichen des Zeitblocks 1 mit den Zeitblöcken 2-12 wurde jeweils für ZB 1: ZB 2, ZB 3, ZB 4, ZB 5, ZB 6, ZB 9, ZB 10 und ZB 11 eine starke und für ZB 1: ZB 12 eine normale Evidenz festgestellt. Die Gegenüberstellungen von ZB 1 und ZB 7 bzw. ZB 1 und ZB 8 ergaben keine Evidenzen. Hier wurde für ZB 1: ZB 4 der höchste (+3,70) und für ZB 1: ZB 12 der niedrigste (+1,35) Estimate-Wert berechnet. Analog dazu wurden für die „second baseline“ bei den Gegenüberstellungen von ZB 7: ZB 9, ZB 10 und ZB 11 starke Evidenzen ermittelt. Der Vergleich von ZB 7: ZB 8 ergab eine schwache- und der von ZB 7: ZB 12 keine Evidenz. Die Estimate-Werte waren bei ZB 7: ZB 9 am höchsten (+3,15) und bei ZB 7: ZB 8 (+1,30) am niedrigsten. Bei den Gegenüberstellungen der Zeitblöcke der beiden unterschiedlichen Operationen wurde bei dem Vergleich von ZB 2 und ZB 8 eine schwache Evidenz festgestellt mit einem Estimate-Wert von -1,44. Die Gegenüberstellung von ZB 4 und ZB 10 ergab eine starke Evidenz mit einem Estimate-Wert von -2,14. Alle weiteren Vergleiche diesbezüglich zeigten keine Evidenzen. Siehe auch Tabellen 7.1.2.2.1- 7.1.2.2.3.

Ohrenstellung

Die Resultate aller Gegenüberstellung ergaben nur für ZB 1: ZB 4 eine starke Evidenz mit einem Estimate-Wert von +1,89. Alle weiteren Ergebnisse waren nicht signifikant. Siehe auch Tabellen 7.1.2.3.1- 7.1.2.3.3.

Pansenmotorik

Bei den Vergleichen des Zeitblocks 1 mit den Zeitblöcken 2-12 zeigte sich jeweils für die Zeitpunkte vor den chirurgischen Eingriffen an den Operationstagen- ZB 2, ZB 3, ZB 8 und ZB 9- eine starke Evidenz. Hier wurde für die Gegenüberstellung von ZB 1 und ZB 9 der höchste Estimate-Wert festgestellt (+4,95). Der niedrigste Estimate-Wert wurde beim Vergleich von ZB 1 und ZB 8 (+2,68) ermittelt. Die Gegenüberstellungen des ZB 7 mit den ZBs 8-12 ergaben ebenfalls für ZB 7: ZB 8 bzw. ZB 9 starke Evidenzen. Beim Vergleich von ZB 7 und ZB 10 wurde eine schwache Evidenz festgestellt. Die Estimate-Werte lagen für die Vergleiche von ZB 7 und ZB 8 bei +3,67, für ZB 7 und ZB 9 bei +5,95 und für ZB 7 und ZB 10 bei +1,49. Die Gegenüberstellungen der Zeitblöcke der Defektoperation mit den entsprechenden der Implantationsoperation wiesen keine Evidenzen auf. Siehe auch Tabellen 7.1.2.4.1- 7.1.2.4.3.

Berührung nähe OP-Feld

Bei diesem Untersuchungspunkt konnten für die Gegenüberstellungen von ZB 1 und ZB 4 bzw. ZB 5 starke Evidenzen mit den Estimate-Werten +2,40 und +2,12 festgestellt werden. Für alle weiteren Vergleiche wurden keine Evidenzen registriert. Siehe auch Tabellen 7.1.2.5.1-7.1.2.5.3.

Schwache Palpation

Die Vergleiche des ZB 1 mit allen weiteren ZBs (2-12) ergaben für die von ZB 1: ZB 4, ZB 5, ZB 6, ZB 7, ZB 9, ZB 11 und ZB 12 jeweils eine starke Evidenz. Für

die Gegenüberstellung des ZB 1 und ZB 8 wurde eine schwache Evidenz festgestellt. Dabei wurde bei ZB 1: ZB 5 der höchste- (+5,17) und bei ZB 1: ZB 8 der niedrigste Estimate-Wert (+1,40) registriert. Nicht signifikant waren jedoch die Gegenüberstellungen des Zeitblock 7 mit den Zeitblöcken 8-12. Die Gegenüberstellungen der jeweils zueinander passenden Zeitblöcke der unterschiedlichen Operationen ergaben für ZB 1: ZB 7 und ZB 3: ZB 9 eine starke und für ZB 2: ZB 8 eine schwache Evidenz. Die zugehörigen Estimate-Werte lagen für den Vergleich von ZB 3 und ZB 9 bei + 3,13 und für den Vergleich von ZB 2 und ZB 8 bei +1,58. Siehe auch Tabellen 7.1.2.6.1- 7.1.2.6.3.

Starke Palpation

Bei der starken Palpation wurden für die Gegenüberstellungen der ZB 1 mit ZB 4, ZB 5, ZB 6, ZB 7, ZB 8, ZB 9 und ZB 11 starke Evidenzen ermittelt. Alles weiteren Vergleiche ergaben keine Evidenzen. Der Vergleich von ZB 1 und ZB 11 wies den höchsten- (+5,19)- und der von ZB 1 und ZB 7 den niedrigsten (+2,58) Estimate-Wert auf. Für Vergleiche der „second baseline“ mit den ZBs 8-12 wurden keine Signifikanzen ermittelt. Die Gegenüberstellung der Zeitblöcke der Defektoperation mit den entsprechenden der Implantationsoperation zeigten jedoch für ZB 1: ZB 7 und ZB 2: ZB 8 starke Evidenzen und für ZB 3: ZB 9 eine normale Evidenz. Der Estimate-Wert war für die Gegenüberstellung von ZB 3 und ZB 9 mit +3,35 am höchsten, der entsprechende für ZB 2 und ZB 8 am niedrigsten (+ 3,35). Siehe auch Tabellen 7.1.2.7.1- 7.1.2.7.3.

4.3 Auswirkungen verschiedener Beobachter auf die Ergebnisse der unterschiedlichen Untersuchungsparameter

Anhand der sich im Anhang befindenden Säulendiagramme (7.2.1.1.1-7.2.1.1.14) können die Auswirkungen, welche die individuelle Einschätzung jedes einzelnen Beobachters auf die Untersuchungsergebnisse hatte, abgelesen

werden. Hierbei wurden die Mittelwerte aller Untersuchungszeitpunkte aller eingesetzten Tiere verwendet. Die Diagramme zeigen jeweils den Verlauf der Untersuchungen pro Parameter für den entsprechenden Beobachter (Beobachter 1 und 2). Details zur Darstellung der Daten in graphischer Form sind der dortigen Legende zu entnehmen (7.2.1.1).

Tabelle 7.1.3.1 zeigt die AIC-Werte für den Vergleich der statistischen Modelle für die Erfassung der Auswirkungen von verschiedenen Beobachtern bzw. nur einem Beobachter auf die jeweiligen Parameter.

Wiederkauen

Für den Parameter Wiederkauen konnten keine besonderen Unterschiede zwischen den beiden Beobachtern festgestellt werden. Die Kurven der Säulendiagramme zeigen einen vergleichbaren Verlauf aller 12 Zeitblöcke (Diagramm 7.2.1.1.1 und 7.2.1.1.2). Auch der AIC-Wert (791,76) ergab, dass zwei verschiedene Beobachter keine Auswirkungen auf die Ergebnisse dieses Untersuchungspunktes hatten. Der Wert für ein statistisches Modell mit Abhängigkeit von der Beobachterzahl lag bei 793,65 (Tabelle 7.1.3.1).

Zähneknirschen

Die Säulendiagramme (Diagramm 7.2.1.1.3 und 7.2.1.1.4) für den Untersuchungspunkt Zähneknirschen zeigen für beide Beobachter ein sehr ähnliches Bild. Der AIC-Wert von 721,78- im Gegensatz zu 723,06, für ein Modell mit Abhängigkeit von der Beobachterzeit- bezeugt ebenso, dass es für die Erhebung der Ergebnisse unbedeutend war, ob ein oder zwei Beobachter vorhanden sind (Tabelle 7.1.3.1).

Ohrenstellung

Die Beurteilung der beiden unterschiedlichen Observer hatte keine maßgeblichen Auswirkungen auf die Ergebnisse des Parameters Ohrenstellung.

Die jeweiligen Säulendiagramme (Diagramm 7.2.1.1.5 und 7.2.1.1.6) zeigen bis auf wenige Abweichungen einen nahezu identischen Verlauf. Auch der AIC-Wert (479,19) belegt, dass die Anzahl der Beobachter keine bedeutsame Rolle spielte. Für ein entsprechendes Modell, bei dem die Beobachterzahl relevant gewesen wäre, lag der AIC-Wert bei 480,62 (Tabelle 7.1.3.1).

Pansenmotorik

Auch bei diesem Parameter lassen die Säulendiagramme (Diagramm 7.2.1.1.7 und 7.2.1.1.8) keine besonderen Unterschiede zwischen den zwei Beobachtern erkennen. Der AIC-Wert ohne Abhängigkeit von der Anzahl der Beobachter (766,30) besagt ebenfalls, dass es keinen Unterschied gemacht hätte, ob die Observation von nur einem oder zwei Personen durchgeführt wurden. Der AIC-Wert, der von der Beobachterzahl abhängig gewesen wäre, wies einen Wert von 768,08 auf (Tabelle 7.1.3.1).

Berührung nahe OP-Feld

Die AIC-Werte wiesen für ein statistisches Modell ohne Abhängigkeit von der Beobachterzahl einen Wert von 487,05 auf und für ein Modell mit einer Abhängigkeit einen Wert von 487,09 (Tabelle 7.1.3.1). So wurde gezeigt, dass unterschiedliche Beobachter keinen Einfluss auf die Ergebnisse dieses Parameters hatten. Der Verlauf der Säulendiagramme weist nur minimale Unterschiede zwischen den beiden Beobachtern auf (Diagramm 7.2.1.1.9 und 7.2.1.1.10).

Schwache und starke Palpation

Die Säulendiagramme (Diagramm 7.2.1.1.11-7.2.1.1.14) weisen gewisse Unterschiede zwischen den zwei Beobachtern auf. Die AIC-Werte ohne Abhängigkeit von der Zahl der Beobachter (schwache Palpation: 662,26/ starke Palpation: 521,04), im Gegensatz zu den AIC-Werten mit einer entsprechenden

Abhängigkeit von der Beobachterzahl (schwache Palpation: 663,80/ starke Palpation: 523,04) zeigten jedoch, dass die verschiedenen Beobachter keinen repräsentativen Einfluss auf die Ergebnisse dieser Untersuchungskriterien hatten (Tabelle 7.1.3.1).

4.4 Auswirkungen unterschiedlicher Beobachter und Beobachtungszeitpunkte auf die Visuelle Analog Skala

In dem hier durchgeführten Versuch konnte mittels des AIC-Wertes (Tabelle 7.1.3.1) gezeigt werden, dass im Gegensatz zu den schon aufgeführten Parametern, bei der Beurteilung der Visuellen Analogskala ein Unterschied in der Schmerzbewertung zwischen den beiden Beobachtern vorhanden war. Der AIC- Wert ohne Abhängigkeit von der Zahl der Beobachter lag bei 2041,0. Im Gegensatz dazu wurde ein Wert von 2001,86 für einen AIC-Wert mit einer Abhängigkeit der Beobachterzahl ermittelt. Auch die Säulendiagramme (Diagramm 7.2.2.1 und 7.2.2.2) lassen einen ungleichmäßigen Verlauf für die beiden und Beobachter erkennen. Verwendet wurden die Mittelwerte der Untersuchungszeitpunkte aller eingesetzten Tiere.

4.5 Auswirkung unterschiedlicher Beobachter und Beobachtungszeitpunkte auf die mechanische nozizeptive Grenzwertbestimmung

Mit Hilfe der AIC-Werte für den Vergleich der statistischen Modelle für die Erfassung der Auswirkungen der Beobachterzahl auf die mechanische Grenzwertbestimmung wurde für die Algometerpositionen 1-6 gezeigt, dass eine Abhängigkeit der Beobachterzahl vorhanden war (Tabelle 7.1.4.1). Diese Werte zeigen jedoch kein erkennbares Muster, welches klar dem Schmerzempfinden der Tiere zuzuordnen wäre. Ebenso verdeutlichen die Diagrammen 7.2.3.1 und 7.2.3.2, dass mittels dieser Untersuchungsmethode

keine eindeutigen Schlüsse bezüglich tatsächlich vorhandenen Schmerzen gezogen werden konnte.

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Resultate im Vergleich zu anderen Studien

Wiederkauen

Es wird vermutet, dass das Wohlbefinden eines Wiederkäuers in enger Beziehung zu diesem Parameter steht. Bei schweren Störungen des Gesundheitszustandes wird es unterdrückt, wohingegen es bei einer Besserung zu einem Wiedereinsetzen kommt^{16,18,34}. Häufig werden daher Schmerzhaftigkeiten in Verbindung mit einer Reduktion dieses Verhaltens gebracht. In diesem Versuch sollte festgestellt werden, ob und wie die schmerzhaften chirurgischen Eingriffe das Wiederkauverhalten der Schafe beeinflusst haben.

Mit Hilfe der Gegenüberstellungen des Zeitblocks 1 (ZB 1, „first baseline“), also dem Zeitblock bei dem definitiv noch keine Schmerzen vorhanden waren, mit allen weiteren Zeitblöcken (ZB 2-12) und den Vergleichen des Zeitblocks 7 (ZB 7, „second baseline“) mit den ZBs 8-12 konnten folgende Schlüsse gezogen werden:

Es konnte festgestellt werden, dass eine Reduktion des Wiederkauens hauptsächlich in den immediat präoperativen Zeitblöcken (ZB 2, ZB 3, ZB 8) zu erkennen war. Hier ist tatsächlich zu beachten, dass die Tiere in der Zeit des ZB 1 und ZB 7 zweimal täglich gefüttert wurden, sie zum Zeitpunkt der Observationen von ZB 2, ZB 3 und ZB 8 dagegen bereits seit über 24 Stunden nichts zu fressen erhalten hatten. Ohne Futter im Pansen kann allerdings kein Wiederkauen stattfinden.

Eine Abnahme dieses Verhaltens trat auch bei postoperativen Zeitblöcken (ZB 1: ZB 4; ZB 7: ZB 10) an den jeweiligen Operationstagen auf. Zu diesen Zeitpunkten war zwar wieder Futter vorhanden, jedoch hatten die Schafe bis dahin entweder noch zu wenig gefressen oder waren noch unter dem direkten Einfluss der Anästhesie um überhaupt welches aufnehmen zu können. Die

normale Evidenz von ZB 7: ZB11 kann ebenso erklärt werden, allerdings handelte es sich hierbei um den ersten Tag nach der Implantationsoperation.

Die Reduktion des Wiederkauverhaltens beim Vergleich von ZB 1 und ZB 7 spiegelt eventuell die schmerzhaften Erfahrungen wieder, welche die Schafe während der ersten Operation gemacht hatten, da beide ZBs Beobachtungszeitpunkte darstellen die noch vor den jeweiligen Eingriffen stattgefunden hatten und zu denen jeweils auch Futter vorhanden war.

Wenn nun also davon ausgegangen wird, dass das Schmerzempfinden mit dem Wiederkauverhalten in Verbindung steht, sind die Resultate der

Gegenüberstellungen des ZB 1 mit ZB 2-12 und die Vergleiche von ZB 7 mit ZB 8-12, nicht schlüssig. So wären sowohl für ZB 1: ZB 5, ZB 6, ZB 10, ZB 11 und ZB 12, als auch für ZB 7: ZB 12 Evidenzen erwartet worden, da diese

Evaluationen nach den schmerzhaften Eingriffen erfolgten, im Gegensatz zu ZB 2, ZB 3 und ZB 8. Dieses nicht-Vorhandensein lässt sich allerdings mit dem Einfluss der Futtergabe leicht erklären, wie die Ergebnisse beweisen. Verändert man die Annahme nun und geht davon aus, dass die Evidenzen nicht für Schmerzen, sondern für Vorhandensein von Futter bzw. Fressen stehen, sind die Resultate jedoch weitgehend plausibel. Mit der normalen Evidenz beim Vergleich von ZB 1 und ZB 7 wäre dann nicht unbedingt gerechnet worden, da zu beiden Zeitpunkten Futter vorhanden war. Für die Gegenüberstellungen von ZB 1: ZBs 9 und eventuell ZB 10 und für ZB 7: ZB 9 wären dann Evidenzen erwartet worden.

Wie groß der Unterschied der Schmerzempfindlichkeit zwischen den Zeitblöcken war, wurde durch den Estimate-Wert (Schätzwert) angegeben. Dieser zeigte bei der Gegenüberstellung von ZB 1 und allen weiteren ZBs (2-12), dass es zwischen ZB 1 und ZB 3 die größte Diskrepanz gab. Der kleinste Unterschied war zwischen ZB 1 und ZB 7 zu erkennen. Wenn man die Reduktion des Wiederkauverhaltens als Indikator für Schmerzhaftigkeit akzeptiert, besagen diese Werte, dass die Tiere während den Untersuchungen

des ZB 3 „die meisten Schmerzen“ und bei denen des ZB 7 „die wenigsten Schmerzen“ hatten, bezogen auf ZB 1. Für ZB1: ZB 7 würde dieses Ergebnis bedeuten, dass die Tiere eher normaleres (häufigeres) Wiederkauverhalten vor der zweiten, als im Vergleich zum selben Zeitraum der ersten Operation aufwiesen. Dies wäre aber, sollten Schmerzen eine Rolle gespielt haben, gegenläufig erwartet worden. Betrachtet man die Schwere der Eingriffe, hätte man für ZB 4 gefolgt von ZB 5 und ZB 6 höhere bzw. überhaupt Estimate-Werte erwartet. Aufgrund der Methadongabe und der Annahme, dass die Werte wegen einer Fütterung so zustande gekommen sind, können der niedrige Estimate-Wert von ZB 4 und das Fehlen bei ZB 5 und ZB 6 allerdings begründet und akzeptiert werden. Für die Vergleiche des ZB 7 mit ZBs 8-12 zeigte sich ein ähnliches Muster. Am größten war der Estimate-Wert bei ZB 7: ZB 8, am niedrigsten bei ZB 7: ZB 11. Hier wäre das größte Schmerzempfinden bei ZB 10 erwartet worden.

Aus den in dieser Studie gewonnenen Ergebnissen ergibt sich also eine Abhängigkeit der Verhaltenshäufigkeit für Wiederkauen vom Fressverhalten der Schafe und nicht wie angenommen von Schmerzen. Dieses Fressverhalten kann jedoch laut diversen Studien beim Rind, mit Schmerzen in Verbindung gebracht werden. So wird beispielsweise beschrieben, dass schmerzhafte akute und chronische Erkrankungen des Bewegungsapparates einen Einfluss auf das Futteraufnahmeverhalten haben ^{40,41}. Laut Margerison *et al.* reduzierten lahme Kühe die Zahl der Besuche am Futtertrog, nahmen aber pro Mahlzeit mehr Futter zu sich, was hingegen nicht auf ein reduziertes Wiederkauen, trotz vorhandener Schmerzen, schließen lässt ⁴². In einer anderen Studie wurde bei lahmen Kühen auf der Weide allerdings eine niedrigere Bissrate festgestellt. Die Dauer des Grasens, der Wasseraufnahme und des Wiederkauens wurde aber durch die Lahmheit nicht beeinflusst ¹⁰⁰. Auch Singh *et al.* stellte bei lahmen Kühen in Stroh- und Boxenlaufställen keine Veränderungen der Fress- und Wiederkauzeiten fest ¹⁰¹. Entsprechend der Auffassung von Metz, erfolgt die

Steuerung des Wiederkauverhaltens durch spezifische Wiederkau-Zustandsvariablen, die sich aus der Vorgeschichte des Tieres selbst mit allen Motivations- und Lernprozessen ergeben, und demzufolge nicht durch den Einfluss äußerer Faktoren geregelt werden. Schmerzen könnten hier also einen Einfluss auf dieses Verhalten haben ³⁸. Diese Behauptung kann allerdings mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie nicht unterstützt werden, da diese nur einen deutlichen Zusammenhang zwischen Futtergabe bzw. Fressen und Wiederkauen und nicht zwischen vorhandenen Schmerzen der Schafe und Wiederkauen aufweisen.

Tatsächlich gibt es hierzu keine Originalstudien beim Schaf, sondern vielmehr scheint es sich hierbei um einen der Parameter zu handeln, der vom Rind auf das Schaf übertragen worden ist, ohne Daten aus Originalstudien als Grundlage zu haben. Desweiteren besteht aufgrund unserer Ergebnisse die Möglichkeit, dass Wiederkauverhalten vornehmlich vom Fressverhalten abhängig ist und somit keinen direkten, abhängigen Schmerzäusserungsparameter darstellt. Fressverhalten allerdings wurde in unserer Studie hier bereits in der Vorauswahl als nicht Schmerz-korreliert aussortiert.

Zähneknirschen

Das Knirschen mit den Zähnen wird sowohl bei Rindern, als auch bei Schafen und Ziegen in der veterinärmedizinischen Praxis oft mit Schmerzzuständen assoziiert ^{12,16,18,34,43}. Da diese Studie zwei als durchaus schmerzhaft eingestufte Operationen inkludierte, wurde dieser Parameter in diesem Zusammenhang genauer untersucht. Ob es sich hierbei allerdings immer um „echte Schmerzen“ handelte ist unklar. Die Resultate können eventuell erklärt werden wie folgt:

Das Auftreten von Zähneknirschen wurde bei den Vergleichen von ZB 1 mit ZB 2-12 und von ZB 7 mit ZB 8-12 fast überall festgestellt.

Dies könnte bei ZB 2, ZB 3, ZB 8 und ZB 9 die Konsequenz der plötzlichen Umstellung von regelmäßiger Fütterung auf Fasten gewesen sein, da diese

Untersuchungen noch vor den jeweiligen Eingriffen stattgefunden haben und eigentlich keine Schmerzen vorhanden gewesen sein sollten.

Da ZB 4 und ZB 10 jeweils die beiden Untersuchungen nach der Defekt- bzw. Implantationsoperation darstellen, die noch an den Operationstagen stattfanden, kann das vermehrte Zähneknirschen hier sicherlich mit vorhandenen Schmerzen assoziiert werden, da es sich durchaus um sehr schmerzhaft Eingriffe handelte.

Auch an den jeweils den chirurgischen Eingriffen folgenden Tagen (ZB 5, ZB 6, ZB 11 und ZB 12) wurde dieses Verhalten vermehrt registriert, was ebenso auf die vorherigen Operationen und die somit entstandenen postoperativen Schmerzen bezogen werden kann.

Die Gegenüberstellung von ZB 1 und ZB 7 ergab keine Evidenz, was sich damit erklären lässt, dass es sich um die gleichen Untersuchungszeitpunkte vor den verschiedenen Operationen handelte.

Die ermittelten Estimate-Werte der Gegenüberstellung von ZB 1: ZB 2-12 besagen dass bei den Schafen zum ZB 4 die größte Schmerzempfindung vorhanden war, was in diesem Fall auch Sinn machen würde, da ZB 4 die Untersuchungen nach der Defektoperation darstellte, die noch am OP-Tag stattfanden. Beim Vergleich von ZB 7 und ZB 8-12 wurde bei ZB 9 der höchste Estimate-Wert festgestellt, welcher nicht unbedingt erwartet worden wäre, da es sich hier um einen Beobachtungszeitpunkt handelte, der noch vor der Operation stattfand. Die Schätzwerte für die Vergleiche der beiden unterschiedlichen Operationen besagen, dass das Schmerzempfinden jeweils bei dem Untersuchungszeitpunkt der ersten Operation ausgeprägter war.

Laut der Literatur kann zwischen allgemeinen, zu denen Zähneknirschen zählt, und besonderen Anzeichen für Schmerzen unterschieden werden ^{28,29}. Viele Autoren bezeichnen dieses Verhalten als Hinweis für Schmerzen ^{26,31,34,102}. Studien diesbezüglich die explizit mit Schafen durchgeführt wurden sind allerdings nicht bekannt. Nimmt man nun also an, dass Zähneknirschen auch

beim Schaf ein zuverlässiger Parameter für die Schmerzbeurteilung darstellt, ist - betrachtet man die hier gewonnenen Ergebnisse- oft nicht wirklich klar, ob es sich immer um „echte“ Schmerzen handelte. Dieses Symptom konnte auch bei hochwahrscheinlich schmerzfreien Tieren registriert werden, z.B. bei gefasteten oder nervösen Schafen, oder aber, nicht diese Studie betreffend, bei Tieren in der postanästhetischen Aufwachphase, die keinen schmerzhaften Eingriffe unterzogen wurden (eigene Beobachtungen der Autorin).

Da Zähneknirschen zu den allgemeinen Anzeichen des Leidens bei Rindern gezählt wird, könnte man diese Annahme eventuell so auf die Spezies Schaf übertragen, dass beim Auftreten von Zähneknirschen von einer allgemeinen Unzufriedenheit gesprochen werden kann. Dies würde sich auch mit den in dieser Studie gewonnenen Resultaten decken. Ein solches „Leiden“ kann dann auch die Folge einer plötzliche Futterumstellung sein oder aber die Reaktion auf die Untersuchungen der Beobachter, die als Eintritt in die Schutzzone wahrgenommen werden ³⁰. So lassen sich die Evidenzen der Gegenüberstellungen bei denen noch kein schmerzhafter Eingriff stattgefunden hatte (ZB 1: ZB2, ZB3, ZB 9 und ZB 7: ZB 8 ZB 9) verständlich erklären. Die anderen Evidenzen können mit tatsächlich empfundene Schmerzen begründet werden (ZB1: ZB 4, ZB 5, ZB 6 und ZB 7: ZB10, ZB 11).

Ohrenstellung

Im Vorfeld wurde angenommen, dass Schmerzen von Schafen mittels der Ohrenstellung „Ohren meist unten“ ausgedrückt werden. Diese Annahme stimmt jedoch mit den Ergebnissen dieses Versuches nicht überein. So wäre nicht nur für ZB 1: ZB 4, sondern auch für die Vergleiche von ZB 1:ZB 5, ZB 6, ZB 10, ZB 11, ZB 12 und von ZB 7: ZB 10, ZB 11 und ZB 12 hauptsächlich diese Ohrenstellung erwartet worden, da die Tiere zu diesen Zeitpunkten nach der jeweiligen Operation wahrscheinlich auch Schmerzen empfanden.

Zudem wurden häufige Positionsänderungen der Ohren registriert, die wahrscheinlich durch die Anwesenheit der Beobachter und der daraus resultierenden Neugier oder Nervosität der Schafe zustande kamen.

Die Aussage von Reefmann *et. al.*, die besagt, dass bei Schafen häufige Positionsänderungen der Ohren mit negativen Gefühlszuständen, positive dagegen mit einer passiven Haltung der Ohren in Verbindung stehen und somit für die Interpretation des Emotionszustandes herangezogen werden können^{44,45}, konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden. Sowohl das von Fraser *et al.* beschriebene Schmerzgesicht für Rinder⁴⁷, bei dem die Ohren über längere Zeit zurückstellt werden, als auch die Aussage von Grauvogl *et al.*, dass Rinder mit Schmerzen ihr vermindertes Interesse an der Umgebung, mittels halb zurückgestellter Ohren die kaum bewegt werden⁴³, zeigen, kann anhand der hier gefundenen Daten auf diese Weise nicht auf das Schaf übertragen werden.

Pansenmotorik

Bei den Vergleichen des Zeitblocks 1 mit den Zeitblöcken 2-12, wie auch bei den Gegenüberstellungen des ZB 7 mit ZB 8-12 wurde jeweils für die Zeitpunkte vor dem chirurgischen Eingriff an den Operationstagen ZB 2, ZB 3, ZB 8 und ZB 9 eine Reduktion der Pansenmotorik festgestellt. Dies mag, wie auch schon beim Parameter Wiederkauen, am gefasteten Zustand der Tiere gelegen haben. Da die Tiere über 24 Stunden nichts zu Fressen erhalten hatten, war nicht genügend bzw. keine Futtermasse im Pansen vorhanden, welche im physiologischen Pansenzyklus hätte verwertet werden können. Die schwache Evidenz bei dem Vergleich von ZB 7 und ZB 10, kann damit begründet werden, dass die Schafe aufgrund des Eingriffs zwar noch geschwächt waren, jedoch wieder in der Lage Futter aufzunehmen.

Aufgrund der Resultate ergibt sich auch für die Pansenmotorik, wie bereits beim Parameter Wiederkauen beschrieben, eine Abhängigkeit vom

Fressverhalten der Tiere bzw. der Futterverfügbarkeit. Somit besteht keine direkte Assoziation zu vorhandenen Schmerzen.

Berührung nahe OP-Feld

Da es sich bei beiden Operationen um schmerzhafte Eingriffe handelte, ist davon ausgegangen worden, dass die Tiere Berührungen in der Nähe des Operationsfeldes nicht dulden würden und Reaktionen wie Abwehrbewegungen oder Fluchtversuche die Folge sein würden. Dies wurde in diesem Versuch, bei einer nur sanften Berührung jedoch nicht beobachtet.

Nur die Gegenüberstellungen von ZB 1: ZB 4 und die von ZB 1: ZB 5 zeigten, dass die Tiere bei einer Berührung im Operationsfeld mit erhöhter Sensitivität reagierten. Da es sich bei ZB 4 um die postoperativen Untersuchungen noch am Operationstag selbst und bei ZB 5 um die Beobachtung einen Tag danach handelte, sind diese Resultate plausibel. Der Estimate-Wert für ZB 1: ZB 4 war in diesem Fall auch höher wie für ZB1:ZB 5, was mit einem erhöhten Schmerzempfinden zu diesen Zeitpunkten zu erklären ist. Für ZB 6 wäre aus dem gleichen Grund eventuell auch eine Evidenz erwartet worden. Verwunderlich ist jedoch, dass die Vergleiche von ZB 1 bzw. ZB 7 vor allem mit ZB 10 oder auch ZB 11 und ZB 12 gar keine Evidenzen ergeben haben. Diese stellen zum Teil die entsprechenden Gegenüberstellungen zu den oben genannten der second baseline, der Werte der Implantationsoperation, dar. Dies lässt darauf schließen, dass der Eingriff der Defektsetzung mit mehr Schmerzen verbunden war, oder es einen gewissen Lerneffekt durch die erste Operation gab bzw. die Tiere sich an die Berührung gewöhnten und nicht mehr mit heftigen Abwehrbewegungen reagierten. Diese Überlegung scheint zugleich erstaunlich und erklärlich, da doch die Präexistenz von Schmerzen die Schmerzempfindlichkeit einerseits erhöhen sollte, andererseits eine Verhaltensanpassung denkbar ist.

Laut Morton und Griffiths sind beim Rind und anderen Spezies neben Lautäußerungen und Schwanzschlagen, Ausschlagen und Fluchtverhalten

zuverlässige Indikatoren für Schmerzen³⁰. Fluchtreaktionen, Lautäußerung und veränderte Mimik werden auch von Bateson und Peers *et al.* als deutliche Parameter für akute Schmerzen genannt^{8,22}.

Auch bei Untersuchungen von Lämmer wurde von Abwehrversuchen bei Berührungen von Wunden berichtet^{4,32}.

Ein solches Verhalten zeigte sich bei diesem Versuch jedoch nur selten (ZB 1: ZB 4, ZB 5). Hauptsächlich reagierten die Schafe auf die Berührungen mit lokalem Muskel- oder Hautzucken. Einige Tiere reagierten sogar gar nicht. Dass die Berührungen bei den anderen Untersuchungszeitpunkten (ZB6, ZB 10, ZB 11, ZB 12) nicht als unangenehm bzw. schmerzhaft wahrgenommen wurden, lag eventuell daran, dass die Tiere nur sanft, ohne Druck berührt wurden. Auch die vorherigen Applikationen von Methadon mögen hier einen Einfluss auf das Schmerzverhalten der Tieren gehabt haben. Zum Zeitpunkt der Untersuchung, 4 Stunden nach Methadongabe, ging man jedoch von keiner bzw. einer nur sehr schwachen Wirkung dieses Schmerzmittels aus, welche keinen Einfluss auf die Reaktion des Tieres mehr hätte haben sollen. Eventuell kam es jedoch auch durch das Durchtrennen der lokalen Nervenfasern, als Folge der Operation, zu einer Analgesie.

Palpation

Es wurde sowohl für die schwache, als auch für die starke Palpation angenommen, dass der jeweils zusätzlich aufgewendete Druck mittels der verwendeten Palpationsspritze die Schmerzwahrnehmung noch verstärken würde. Die Ergebnisse bestätigen diese Annahme weitgehend. Meist wichen die Tiere dem Druckreiz sowohl bei der schwachen, als auch bei der starken Palpation aus und zeigten Fluchtversuche. Dies ist durch die starken Evidenzen ersichtlich und auch laut einiger Autoren ein Indikator für das Vorhandensein von Schmerzen^{8,22,30,99}.

Auch die Abwehrversuche bei Berührungen von Wunden bei Lämmern, bestärken die Annahme, dass diese Handlungen mit Schmerzen einhergingen^{4,32}.

Schwache Palpation

Bei den Vergleichen von ZB 1: ZB 4, ZB 5, ZB 6, ZB 11 und ZB 12 wurden als Reaktion auf die Durchführung der Palpation vermehrt sofortige Abwehrbewegung und verzögertes Ausweichen beobachtet. Diese Reaktionen sind damit zu erklären, dass es sich um Untersuchungen nach den chirurgischen Eingriffen handelte. Die Manipulationen in der gerade erst operierten Region mit zusätzlichem Aufbau von Druck wurden von den Schafen sicherlich als unangenehm und qualvoll empfunden. Für ZB 10 wäre allerdings ebenfalls ein Hinweis für Schmerzen erwartet worden, da diese Untersuchung noch am selben Tag wie die Implantationsoperation stattgefunden hatte. Desweiteren wurden für die Gegenüberstellungen von ZB 1: ZB 8 eine schwache und für ZB 9 eine starke Evidenz ermittelt. Beide Schmerzuntersuchungen fanden am Tag der Implantationsoperation, jedoch noch vor dem Eingriff statt. Die hier trotzdem registrierten Evidenzen könnten damit zusammenhängen, dass die Tiere zum wiederholten Mal die Prozedur durchmachen mussten und gelernt hatten, dass die Untersucher aufhörten den Spritzenkolben auf den Rücken zu drücken, je früher sie auf diese Manipulation mit Abwehrbewegungen oder Fluchtversuchen reagierten. Die Reaktionen bei ZB 1: ZB 7 können ebenso begründet werden. Die Vergleiche der jeweils zueinander passenden Zeitblöcke der unterschiedlichen Operationen ergab, dass die Tiere während der Untersuchungen, die in der Phase der Implantationsoperation durchgeführt wurden, mehr Schmerzen empfanden.

Starke Palpation

Bei der starken Palpation wurden für die Gegenüberstellungen der ZB 1 mit ZB 4, ZB 5, ZB 6, und ZB 11 hauptsächlich sofortige Abwehrbewegung oder verzögertes Ausweichen registriert. Begründet werden können diese

Verhaltensäußerungen mit der Tatsache, dass die hier eingeschlossenen Untersuchungen nach den entsprechenden Operationen stattgefunden hatten. Für die Gegenüberstellungen von ZB 1: ZB 10 und ZB 12 wie auch für alle Vergleiche die second baseline betreffend wäre das Vorhandensein von Evidenzen plausibel und erwartet worden. Die starken Evidenzen, die bei den Vergleichen von ZB 1 mit ZB 7, ZB 8 und ZB 9 ermittelt wurden, können mit einem eventuell durch die erste Operation erworbenen Lerneffekt, bzw. durch noch vorhandene Empfindsamkeit in diesem Bereich erklärt werden.

Visuelle Analogskala

Die Visuelle Analogskala wurde in dieser Studie durchgeführt, da sie eine Beurteilungsmethode darstellt, mit der eine objektive Einschätzung von Schmerzen möglich sein soll. Mittels dem Festsetzen und Messen einer Markierung auf einer 100mm langen Linie kann zwischen „keinem Schmerz“ und „unerträglichem Schmerz“ unterschieden werden. So ist es theoretisch einem erfahrenen und mit der Tierart vertrauten Beobachter möglich, mit Hilfe eines Zahlenwertes indirekt eine objektivierte Aussage über den Schmerzzustand des Tieres zu machen. Die Anwendung eines solchen Bewertungssystems kann jedoch auch zu Über- oder Unterbewertungen des Schmerzempfindens führen. Es gibt zudem einige Faktoren die Einfluss auf die Beurteilung von Schmerzen bei Tieren haben können. Hierzu zählen: Alter, Geschlecht, Ausbildung, kultureller Hintergrund und der emotionale Status der schmerzbeurteilenden Person ^{4,12,21,22,103}. In dieser Arbeit wurde die Visuelle Analogskala von zwei Beobachtern für jedes Tier im Anschluss an jede Untersuchung mittels der Schmerzskala angewendet. Da Schmerzen subjektive Empfindungen darstellen, und Quantifizierungen und wissenschaftliche Untersuchungen diesbezüglich schwierig sind ¹⁶, war es Teil der Studie die Beobachtersvariabilität von zwei voneinander unabhängigen Untersuchern festzustellen.

Untersuchungen über die Lahmheit bei Schafen mit Moderhinke zeigten für die Schmerzbeurteilung mittels einer Visuellen Analogskala und eines Numerischen Bewertungssystem bereits eine gute Übereinstimmung der Beobachter bei den Bewertungen ⁵⁸. Auch O'Callaghan *et al.* wendeten in einem Versuch über Verhaltensäußerungen bei Kühen mit Lahmheiten ein Numerisches Bewertungssystem an und gingen aufgrund zahlreicher Übereinstimmungen der Ergebnisse mehrerer Beobachter, von einer guten Wiederholbarkeit und einer einfachen Anwendung des Bewertungsverfahrens aus ¹⁰⁴. Laut Channon *et al.* ist der Erfolg dieser Methoden zur Lahmheitserkennung jedoch stark von der Beurteilungsfähigkeit des Beobachters selbst, seiner Ausbildung, Erfahrung und seiner Sensibilität abhängig ¹⁰⁵. Die Ergebnisse unterliegen somit einer großen Variabilität. Dies war auch in der hier vorliegenden Studie der Fall. In den genannten Studien ging es zwar hauptsächlich um die Erkennung von Lahmheiten, doch können diese als Ausdruck von vorhandenen Schmerzen interpretiert werden.

In dem hier durchgeführten Versuch konnte mittels des AIC-Wertes (Tabelle 7.1.3.1) gezeigt werden, dass im Gegensatz zu den schon aufgeführten Parametern, ein Unterschied in der Schmerzbewertung zwischen den beiden Beobachtern besteht. Auch die Säulendiagramme Diagramm 7.2.2.1 und 7.2.2.2 lassen einen ungleichmäßigen Verlauf erkennen. Allgemein kann gesagt werden, dass je detaillierter eine solche Bewertungsskala bezüglich ihrer Abstufungen definiert ist, desto schwieriger ist es diese zu interpretieren, da die Unterschiede immer grösser und spezifischer werden.

Algometrie

Die in diesem Versuch gemessenen Werte lassen keinen zuverlässigen Schluss auf das tatsächlich vorhandene Schmerzempfinden der Tiere zu.

Es fiel zwar bei der praktischen Durchführung wie auch bei der Interpretation der Messwerte auf, dass die Tiere bei Beobachter 1 oft früher Abwehrreaktionen

zeigten und die erfassten Messwerte zum Teil höher waren, als die entsprechenden von Untersucher 2, jedoch war dies nicht regelmäßig bei allen Tieren der Fall. Rohrbach *et al.* und Love *et al.* führten ihre Studien über die nozizeptive Grenzwertbestimmung als randomisierte Blindstudien durch ^{61,89}. Somit wurde versucht den Einfluss den verschiedene Beobachter aufeinander haben können zu verhindern. Da dieser Versuch keine randomisierte Blindstudie war, kann man zu der Annahme kommen, dass die Durchführung der Algometrie des Beobachters 1 die von Beobachter 2 beeinflusst haben könnte. Auch die Erfahrung der Tiere durch die erste Durchführung könnte einen Einfluss auf die Reaktion der Schafe gehabt haben, der bei der zweiten Messung registriert wurde. Ebenso kann ein Lernprozess der Tiere vermutet werden.

Bezüglich der Lokalisation und Anwendung des Handpalpometers kann gesagt werden, dass das Messgerät in diesem Versuch stets in der gleichen Reihenfolge, jeweils zuerst rechts, dann links, von vorn nach hinten an drei Stellen von Beobachter 1 und 2 im Operationsfeld aufgesetzt und niedergedrückt wurde. Um aussagekräftigere Werte für vorhandene Schmerzen zu erhalten, hätten allerdings auch die Lokalisationen der Operationswunden in diesem Feld berücksichtigt werden müssen, da diese nicht bei allen Tieren gleich waren. Das Messgerät wurde demzufolge auch an Stellen aufgesetzt und Messwerte erhoben an denen keine Operationswunde vorhanden war, was wiederum die Messwerte für die Schmerzdiagnostik in Frage stellt.

Eine eindeutige Grenzwertbestimmung kann nur durch mechanische, elektrische und thermische Reize erfolgen, da chemische Substanzen nicht exakt an einem „Endpunkt“ gestoppt werden können und deren Applikation auf einmal erfolgen muss. Aus diesem Grund, wie auch aus ethischen und solchen das Studiendesign betreffenden, wäre der Einsatz von Substanzen wie Carragen oder Capsaicin in diesem Versuch nicht möglich und unpassend gewesen.

Thermische Grenzwertbestimmungen wurden von verschiedenen Autoren beschrieben. Nolan *et al.* wendeten diese Methode bereits bei Schafen an, allerdings nicht am Rücken, sondern am Kopf der Tiere, wo die Befestigung eines Geräts als einfach beschrieben wurde. Mittels einer konstruierten Ohrklemme, die einen elektrischen Widerstand beinhaltete und einen Wärmestimulus zur Verfügung stellte, wurden an den Ohrmuscheln der Tiere thermische Reize gesetzt. Um Hautverbrennungen durch eine permanente Wärmezufuhr zu verhindern wurde die Erhitzung bei maximal 70°C durch einen Sicherheitsschalter automatisch gestoppt, auch wenn keine Reaktionen der Tiere zu registrieren waren ⁸⁵. Nicht veröffentlichte Daten von Kronen *et al.* bei denen die thermische Grenzwertbestimmung an den Hinterbeinen von Schafen untersucht wurden, hatten aufgrund dauerhafter Hitzeeinwirkung (63-65°C) Verbrennungen zur Folge ¹⁰⁶. Für die Verhinderung von Hautschäden verwendete auch LOVE *et al.* einen Sicherheitsschalter für ihre thermische Grenzwertbestimmung bei Pferden ⁸⁴. Reagierte ein Tier nicht auf den Hitzestimulus mit Hautzucken oder Kopfbewegungen, wurde die Wärmezufuhr bei einer Temperatur von 53°C gestoppt. Die thermische Grenzwertbestimmung wurde für diese Studie aufgrund der Erfahrungen und der Lokalisation des chirurgischen Eingriffs als ungeeignet erachtet.

Auch die elektrische Stimulation ist eine Methode quantitativ nozizeptive Grenzwerte zu bestimmen. Durch transkutane Stimulation bestimmter Nerven ist es möglich den nozizeptiven Rückzugsreflex der Extremitäten von Hunden und Pferden auszulösen und mit Reaktionen des Verhaltens zu assoziieren ⁸⁷⁻⁸⁹. Da in dieser Studie der operative Eingriff nicht an den Gliedmaßen, sondern am Rücken bzw. den Bandscheiben der Tiere stattfand, wäre die elektrische Stimulation mit Auslösung des Rückzugreflex nicht im gleichen Modellaufbau möglich gewesen.

Mechanische Stimuli wurden bereits von Dixon *et al.* und Steagall *et al.* eingesetzt um bei Katzen nozizeptive Grenzwerte zu bestimmen ^{68,90}. Hierfür

verwendeten sie ein mit drei Druckstiften und einer Blutdruckmanschette modifiziertes Plastikarmband, welches an der Vorderextremität der Tiere befestigt wurde. Mittels einer Spritze wurde Druck in der Blutdruckmanschette aufgebaut und so die Druckstifte gegen die Oberfläche des Vorderbeins bewegt. Bei Abwehrreaktionen der Tiere wie Schütteln des Beines, Kopfdrehen oder Lautäußerung wurde der Vorgang beendet und registriert. Da diese Untersuchungen an den Gliedmaßen erhoben wurden, war es möglich mittels einer solchen Apparatur mechanische Reize zu nutzen. In der vorliegenden Studie wurden die Messungen jedoch am Rücken von Schafen erhoben. Diese Art der Messung wäre aufgrund der Konstruktion und Befestigung eines solchen Messgerätes und auch wegen der Manipulation der Tiere nicht möglich und zu aufwändig gewesen. Das in dieser Studie verwendete Messgerät ProDPlus® wurde als geeignet erachtet, da es sich um ein kleines Gerät handelte, welches leicht zu bedienen war.

5.2 Diskussion der Gesamtergebnisse

Bei der Interpretation der in dieser Studie gewonnenen Resultate muss beachtet werden, dass die Tiere zweimal einer jeweils als sehr schmerzhaft eingeordneten Operation ausgesetzt wurden. Aus ethischen und tierschutzrechtlichen Gründen war die Verwendung von Kontrolltieren, die keine analgetische Behandlung erhalten hätten, nicht möglich. Demzufolge fungierten die Tiere jeweils als ihre eigene Kontrolle, indem sie schon an drei Tagen vor dem ersten Eingriff einer Schmerzevaluation unterzogen wurden. Es ist anzunehmen, dass diese Untersuchungen vor der ersten Operation eindeutige Ergebnisse bezüglich nicht vorhandener Schmerzen ergaben, da die der zweiten Operation vom ersten Eingriff hätten beeinflusst werden können. Dies bedeutet aber nicht, dass die Ergebnisse der zweiten Operation, vorhandene Schmerzen betreffend, nicht aussagekräftig sind, sondern dass die

Tiere aufgrund des vorherigen ersten Eingriffs schon von Beginn des zweiten Schmerzevaluierungsdurchgang nicht völlig schmerzfrei waren.

Obwohl es äußerst schwierig ist bei der Spezies Schaf Schmerzen festzustellen, konnten mittels dieser Studie einige Erkenntnisse gewonnen werden. Die immer wieder mit Schmerzhaftigkeit in Verbindung gebrachten Parameter Wiederkauen und Pansenmotorik konnten in hier nicht als verlässliche Schmerzindikatoren bestätigt werden. Vielmehr waren sie voneinander und vom Vorhandensein von Futter abhängig. Auch das Zähneknirschen konnte nicht klar mit Schmerzhaftigkeit assoziiert werden. Besser wäre bei diesem Parameter wohl von einer allgemeinen Unzufriedenheit zu sprechen da er auch zu Beobachtungszeitpunkten vor den operativen Eingriffen registriert wurde. Die Ergebnisse des Parameters Ohrenstellung sind zwar schwach, jedoch indikativ und lassen den Schluss zu, dass die Ohren bei vorhandenen Schmerzen meist nach unten zeigen. Zudem muss hier die Anwesenheit der Beobachter im Stall und die daraus resultierende Nervosität, welche zu häufigen Positionsänderungen der Ohren führte berücksichtigt werden. Die Ergebnisse des Untersuchungspunktes der schwachen und starken Palpation waren zu erwarten und können eindeutig vorhandenen bzw. nicht vorhandenen Schmerzen zugeordnet werden.

5.3 Studiendesign

Die für diese Studie verwendeten Tiere haben in der unmittelbar postoperativen Phase eine eigentlich als gut bis sehr gut einzustufende Analgesie im Standardprotokoll enthalten. Dies ist an der Institution (Universität Zürich, Vetsuisse Fakultät, Departement für Pferde, Musculoskeletal Research Unit) als SOP (Standard Operating Procedure) hinterlegt. Die hier verwendeten Schafe, wurden zwei als sehr schmerzhaft angenommenen sequentiellen Operationen unterzogen. Aus ethischer Sicht ist

deshalb ein Abweichen von diesen SOP's als nicht vertretbar erachtet worden. Für eine Schmerzevaluation wäre natürlich die Diskrepanz zwischen einer analgetisch unbehandelten oder insuffizient und einer gut bis sehr gut behandelten Gruppe leichter gewesen. Dies hat dazu geführt, dass in dem hier vorliegenden Studiendesign jedes Tier mit einer Baseline vor der ersten und einer zweiten Baseline vor der zweiten Operation als seine eigene Kontrolle funktionieren musste. Gerade beim Schaf allerdings ist dies ein schwieriges Unterfangen, da Verhaltensauffälligkeiten bzw.-veränderungen eher subtil sind. Die hier vorgestellten Resultate sind also mit dieser Einschränkung zu betrachte.

5.4 Schlussfolgerung

Die Untersuchungen haben bestätigt, dass es sehr schwierig ist bei der Spezies Schaf Schmerzen diagnostizieren und quantifizieren zu können. Trotz dem Versuch die Beurteilungsskala so objektiv wie möglich zu gestalten, haben die Ergebnisse gezeigt, dass verschiedene Beobachter schmerzhaft Zustände sehr unterschiedlich beurteilen. Aus der Vielzahl der evaluierten Untersuchungsparameter konnten jedoch -wenn auch nicht eindeutig- die Parameter Wiederkauen, Pansenmotorik, Zähneknirschen und die schwache bzw. starke Palpation mit dem Vorhandensein von Schmerzen in Beziehung gesetzt werden. Die Ohrenstellung wurde als schwach, dennoch als ein Indikator für Schmerzen erkannt.

5.5 Weiterführende Studien

Da Schafe sehr oft in der Forschung als Tiermodell eingesetzt werden, bedarf es aus ethischen und tierschutzrechtlichen Gründen weiterer intensiver Untersuchungen, auch unter Verwendung von Placebo Gruppen, um Schmerzen bei dieser Spezies generell diagnostizieren zu können, sie frühzeitig

zu erkennen und ihnen entsprechend mit Analgetika vorzubeugen bzw. sie zu behandeln.

6 Literaturverzeichnis

1. Erhardt W, Henke J, Haberstroh J: Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier sowie bei Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen, Schattauer, 2004.
2. Merskey H, Albe-Fessard DG, Bonica JJ, et al: Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 6:247-252, 1979.
3. Lumb V, Jones W: Perioperative Pain and Distress, Febinger L, Veterinary Anaesthesia. Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Hong-Kong, Munich, Sydney, Tokyo, Wroclaw: Academic Press, 1996.
4. Molony V, Kent JE: Assessment of acute pain in farm animals using behavioral and physiological measurements. *Journal of animal science* 75:266-272, 1997.
5. Palme R, Mostl E: Measurement of cortisol metabolites in faeces of sheep as a parameter of cortisol concentration in blood. *Zeitschrift Fur Säugetierkunde-International Journal of Mammalian Biology* 62:192-197, 1997.
6. Short CE: Fundamentals of pain perception in animals. *Applied Animal Behaviour Science* 59:125-133, 1998.
7. Mostl E, Palme R: Hormones as indicators of stress. *Domestic animal endocrinology* 23:67-74, 2002.
8. Peers A, Mellor DJ, Wintour EM, et al: Blood pressure, heart rate, hormonal and other acute responses to rubber-ring castration and tail docking of lambs. *New Zealand Veterinary Journal* 50:56-62, 2002.
9. Whay HR, Main DCJ, Green LE, et al: Assessment of the welfare of dairy cattle using animal-based measurements: direct observations and investigation of farm records. *Veterinary Record* 153:197-202, 2003.
10. Ley SJ, Waterman AE, Livingston A: Measurement of mechanical thresholds, plasma cortisol and catecholamines in control and lame cattle: A preliminary study. *Research in Veterinary Science* 61:172-173, 1996.
11. Anil L, Anil SS, Deen J: Pain detection and amelioration in animals on the farm: issues and options. *Journal of applied animal welfare science : JAAWS* 8:261-278, 2005.
12. Sanford J, Ewbank R, Molony V, et al: Guidelines for the recognition and assessment of pain in animals. *Veterinary Record* 118:334-338, 1986.
13. O'Callaghan KA, Cripps PJ, Downham DY, et al: Subjective and objective assessment of pain and discomfort due to lameness in dairy cattle. *Animal Welfare* 12:605-610, 2003.
14. Duncan IJH: Pain, fear and distress. *Global Conference on Animal Welfare: An OIE Initiative, Proceedings*:163-172, 2004.

15. Dobromylskyj P, Flecknell PA, Lascelles BD, et al: Pain assessment, W. B. Saunders, London, 2000.
16. Loeffler K: Schmerz und Schmerzbewertung beim Tier. Tierärztliche Umschau 49:262-265, 1994.
17. Gebhart DF: Pain and distress in research animals, 1994.
18. Sager M: Schmerz beim Versuchstier, in e.V. TVfT, Vol Merkblatt Nr. 32, 1997.
19. Bourn D, Boardman SI: Consideration for pain management in ruminants, in, Vol European Association of Zoo- and Wildlife Veterinarians (EAZWV) 5th scientific meeting, May 19 - 23 - 2004, Ebeltoft. Denmark., 2004.
20. Livingston A, Chambers P: The physiology of pain, W. B. Saunders, London, 2000.
21. Mellor DJ, Stafford KJ: Physiological and behavioural assessment of pain in ruminants: Principles and caveats. Alternatives to Laboratory Animals 32:267-271, 2004.
22. Bateson P: Assessment of Pain in Animals. Animal Behaviour 42:827-839, 1991.
23. Henke J, Erhardt W: Schmerzmanagement bei Klein- und Heimtieren, Enke Verlag, 2001.
24. Gesner C: Thierbuch, Schlütersche Verlagsanstalt, 1980.
25. Roloff V, Otterstedt C: Nutzung von Tieren im sozialen Einsatz in e.V. TVfT, Vol Merkblatt Nr. 131.11 Schafe, 2011.
26. Hoy S: Nutztierethologie, 2009.
27. Van Hooff J, Baumans V, Brain P: Erkennen von Schmerzen und Leiden. Grundlagen der Versuchstierkunde Gustav Fischer, Stuttgart:229-237, 1995.
28. Dirksen G, H.D. G, Stöber M: Kennzeichen, Anamnese, Grundregeln der Untersuchungstechnik, Allgemeine Untersuchung, Parey 1990.
29. Feist M: Untersuchungen zum Schmerzausdrucksverhalten bei Kühen nach Klauenoperationen.: LMU München: Tierärztliche Fakultät 2004.
30. Morton DB, Griffiths PHM: Guidelines on the Recognition of Pain, Distress and Discomfort in Experimental-Animals and an Hypothesis for Assessment. Veterinary Record 116:431-436, 1985.
31. Henke J, Erhardt W: Schmerzmanagement bei Klein- und Himtieren, Enke Verlag, 2001.
32. Thornton PD, Waterman-Pearson AE: Quantification of the pain and distress responses to castration in young lambs. Research in veterinary science 66:107-118, 1999.
33. Temple G: The effect of previous experiences on livestock behaviour during handling. Agri-Practice 14:15-20, 1993.
34. Baumgartner W: Klinische Propädeutik der inneren Krankheiten und Hautkrankheiten der Haus- und Heimtiere, Parey, 2005.

35. Campbell CP, Marshall SA, Mandell IB, et al: Effects of Source of Dietary Neutral Detergent Fiber on Chewing Behavior in Beef-Cattle Fed Pelleted Concentrates with or without Supplemental Roughage. *Journal of Animal Science* 70:894-903, 1992.
36. De Boever JL, De Brabander DL, De Smet AM, et al: Evaluation of Physical Structure. 2. Maize Silage. *Journal of Dairy Science* 76:1624-1634, 1993.
37. De Boever JL, De Smet A, De Brabander DL, et al: Evaluation of Physical Structure. 1. Grass Silage. *Journal of Dairy Science* 76:140-153, 1993.
38. Metz JHM: Time patterns of feeding and rumination in domestic cattle. *Proefschrift Wageningen: Veenman*, 1975.
39. Hardison WA, Fisher HL, Graf GC, et al: Some Observations on the Behavior of Grazing Lactating Cows. *Journal of dairy science* 39:1735-1741, 1956.
40. Bareille N, Beaudeau F, Billon S, et al: Effects of health disorders on feed intake and milk production in dairy cows. *Livestock Production Science* 83:53-62, 2003.
41. Gonzalez LA, Tolkamp BJ, Coffey MP, et al: Changes in feeding behavior as possible indicators for the automatic monitoring of health disorders in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 91:1017-1028, 2008.
42. Margerison K, Lethbridge LA, Hollis J, et al: Effect of locomotion core and cause of lameness on feed intake, feeding behaviour, liveweight change, milk yield, milk let down, milking duration of Holstein Friesian dairy cattle . 165-166, 2006.
43. Grauvogl A: Zum Begriff des Leidens. *Praktischer Tierarzt* 1:36-44, 1983.
44. Reefmann N, Wechsler B, Gygas L: Behavioural and physiological assessment of positive and negative emotion in sheep. *Animal Behaviour* 78:651-659, 2009.
45. Reefmann N, Kaszas FB, Wechsler B, et al: Ear and tail postures as indicators of emotional valence in sheep. *Applied Animal Behaviour Science* 118:199-207, 2009.
46. Reefmann N, Butikofer Kaszas F, Wechsler B, et al: Physiological expression of emotional reactions in sheep. *Physiology & behavior* 98:235-241, 2009.
47. Fraser D, Weary DM, Pajor EA, et al: A scientific conception of animal welfare that reflects ethical concerns. *Animal Welfare* 6:187-205, 1997.
48. McGrath PA: Evaluating a child's pain. *Journal of pain and symptom management* 4:198-214, 1989.
49. Hunt J: Recognition and quantification of pain in small animals – an introduction, in, Vol Wood Veterinary Group, Quedgeley, Gloucester, 2013.

50. Hardie E: Erkennen des Schmerzverhaltens bei Tieren. Schmerz und Schmerztherapie beim Tier Schlütersche GmbH & Co KG Verlag, Hannover:39-51, 2001.
51. Shafford HL, Hellyer PW, Turner AS: Intra-articular lidocaine plus bupivacaine in sheep undergoing stifle arthrotomy. Veterinary anaesthesia and analgesia 31:20-26, 2004.
52. Ahern BJ, Soma LR, Boston RC, et al: Comparison of the analgesic properties of transdermally administered fentanyl and intramuscularly administered buprenorphine during and following experimental orthopedic surgery in sheep. Am J Vet Res 70:418-422, 2009.
53. Langford DJ, Bailey AL, Chanda ML, et al: Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. Nature Methods 7:447-449, 2010.
54. Holton L, Reid J, Scott EM, et al: Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. Veterinary Record 148:525-531, 2001.
55. Hellyer P, Uhrig S, Robinson N: Colorado State University, Veterinary Medical Center, Canine Acute Pain Scale, 2006.
56. Hellyer P, Uhrig S, Robinson N: Colorado State University, Veterinary Medical Center, Feline Acute Pain Scale, 2006.
57. Benito J, DePuy V, Hardie E, et al: Reliability and discriminatory testing of a client-based metrology instrument, feline musculoskeletal pain index (FMPI) for the evaluation of degenerative joint disease-associated pain in cats. The Veterinary Journal 196:368-373, 2013.
58. Welsh E, Gettinby G, Nolan A: Comparison of a visual analogue scale and a numerical rating scale for assessment of lameness, using sheep as a model. American Journal of Veterinary Research 54:976-983, 1993.
59. Conzemius MG, Hill CM, Sammarco JL, et al: Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association 210:1619-1622, 1997.
60. Lovatt FM: Clinical examination of sheep. Small Ruminant Research 92:72-77, 2010.
61. Love EJ, Murrell J, Whay HR: Thermal and mechanical nociceptive threshold testing in horses: a review. Veterinary anaesthesia and analgesia 38:3-14, 2011.
62. Kronen P: Requirements for studies on pain in animals, Proceedings, IASP World congress, Montreal, Canada, 2010.
63. Beecher HK: The measurement of pain: Prototype for the Quantitative Study of Subjective Responses. Pharmacological Reviews 9:59-209, 1957.
64. Roughan JV, Flecknell PA: Buprenorphine: a reappraisal of its antinociceptive effects and therapeutic use in alleviating post-operative pain in animals. Laboratory Animals 36:322-343, 2002.

65. Monteiro-Riviere NA, Bristol DG, Manning TO, et al: Interspecies and interregional analysis of the comparative histologic thickness and laser Doppler blood flow measurements at five cutaneous sites in nine species. *The Journal of investigative dermatology* 95:582-586, 1990.
66. Pringle J, Roberts C, Kohl M, et al: Near Infrared Spectroscopy in Large Animals: Optical Pathlength and Influence of Hair Covering and Epidermal Pigmentation. *The Veterinary Journal* 158:48-52, 1999.
67. Love EJ, Taylor PM, Murrell J: Modification of a feline thermal threshold testing system for use in horses. *Veterinary anaesthesia and analgesia* 35, 2008.
68. Steagall PVM, Taylor PM, Brondani JT, et al: Effects of buprenorphine, carprofen and saline on thermal and mechanical nociceptive thresholds in cats. *Veterinary anaesthesia and analgesia* 34:344-350, 2007.
69. Taylor PM, Steagall PVM, Dixon MJ, et al: Carprofen and buprenorphine prevent hyperalgesia in a model of inflammatory pain in cats. *Research in Veterinary Science* 83:369-375, 2007.
70. Nielsen CS, Staud R, Price DD: Individual Differences in Pain Sensitivity: Measurement, Causation, and Consequences. *The Journal of Pain* 10:231-237, 2009.
71. Dixon MJ, Robertson SA, Taylor PM: A thermal threshold testing device for evaluation of analgesics in cats. *Research in veterinary science* 72:205-210, 2002.
72. Nolan A: The use of large animal models in pain research. *British journal of pharmacology* 136, 2002.
73. Kemp MH, Nolan AM, Cripps PJ, et al: Animal-based measurements of the severity of mastitis in dairy cows. *Veterinary Record* 163:175-179, 2008.
74. Erhardt W, Henke J, Haberstroh J: *Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier sowie bei Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen* Schattauer, 2004.
75. Dixon MJ, Taylor PM, Slingsby L, et al: A small, silent, low friction, linear actuator for mechanical nociceptive testing in veterinary research. *Laboratory Animals* 44:247-253, 2010.
76. Flecknell PA: The Relief of Pain in Laboratory-Animals. *Laboratory animals* 18:147-160, 1984.
77. Liles JH, Flecknell PA: The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the relief of pain in laboratory rodents and rabbits. *Lab Anim* 26:241-255, 1992.
78. Kamerling S, Wood T, DeQuick D, et al: Narcotic analgesics, their detection and pain measurement in the horse: a review. *Equine veterinary journal* 21:4-12, 1989.

79. Levionnois OL, Spadavecchia C, Kronen PW, et al: Determination of the minimum alveolar concentration of isoflurane in Shetland ponies using constant current or constant voltage electrical stimulation. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 36:9-17, 2009.
80. Spadavecchia C, Levionnois O, Kronen P, et al: The effects of isoflurane minimum alveolar concentration on withdrawal reflex activity evoked by repeated transcutaneous electrical stimulation in ponies. *The Veterinary Journal* 183:337-344, 2010.
81. Schatzmann U, Gugelmann M, Von Cranach J, et al: Pharmacodynamic evaluation of the peripheral pain inhibition by carprofen and flunixin in the horse. *Schweizer Archiv fur Tierheilkunde* 132:497-504, 1990.
82. Haussler KK, Erb HN: Pressure algometry for the detection of induced back pain in horses: a preliminary study. *Equine veterinary journal* 38:76-81, 2006.
83. Vrinten DH, Hamers FFT: 'CatWalk' automated quantitative gait analysis as a novel method to assess mechanical allodynia in the rat; a comparison with von Frey testing. *Pain* 102:203-209, 2003.
84. Love EJ, Taylor PM, Murrell J, et al: Effects of acepromazine, butorphanol and buprenorphine on thermal and mechanical nociceptive thresholds in horses. *Equine veterinary journal* 44:221-225, 2012.
85. Nolan A, Livingston A, Morris R, et al: Techniques for Comparison of Thermal and Mechanical Nociceptive Stimuli in the Sheep. *Journal of pharmacological methods* 17:39-49, 1987.
86. Nolan A, Livingston A, Waterman AE: Investigation of the Antinociceptive Activity of Buprenorphine in Sheep. *British journal of pharmacology* 92:527-533, 1987.
87. Spadavecchia C, Spadavecchia L, Andersen OK, et al: Quantitative assessment of nociception in horses by use of the nociceptive withdrawal reflex evoked by transcutaneous electrical stimulation. *American Journal of Veterinary Research* 63:1551-1556, 2002.
88. Bergadano A, Andersen OK, Arendt-Nielsen L, et al: Quantitative assessment of nociceptive processes in conscious dogs by use of the nociceptive withdrawal reflex. *American Journal of Veterinary Research* 67:882-889, 2006.
89. Rohrbach H, Korpivaara T, Schatzmann U, et al: Comparison of the effects of the alpha-2 agonists detomidine, romifidine and xylazine on nociceptive withdrawal reflex and temporal summation in horses. *Veterinary anaesthesia and analgesia* 36:384-395, 2009.
90. Dixon MJ, Taylor PM, Steagall PVM, et al: Development of a pressure nociceptive threshold testing device for evaluation of analgesics in cats. *Research in veterinary science* 82:85-92, 2007.
91. Winter CA, Risley EA, Nuss GW: Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs. *Proceedings of the*

- Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine 111:544-547, 1962.
92. Winter CA, Risley EA, Nuss GW: Anti-Inflammatory and Antipyretic Activities of Indomethacin, 1-(P-Chlorobenzoyl)-5-Methoxy-2-Methylindole-3-Acetic Acid. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 141:369-376, 1963.
93. Niemegeers CJ, Verbruggen FJ, Janssen PA: Effect of Various Drugs on Carrageenin-Induced Oedema in the Rat Hind Paw. *The Journal of pharmacy and pharmacology* 16:810-816, 1964.
94. Hayes AG, Tyers MB: Effects of capsaicin on nociceptive heat, pressure and chemical thresholds and on substance P levels in the rat. *Brain Research* 189:561-564, 1980.
95. Jancsó N, Jancsó-Gábor A: Dauerausschaltung der chemischen Schmerzempfindlichkeit durch Capsaicin. *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 236:142-145, 1959.
96. Jancsó N: Desensitization with capsaicin and related acylamides as a tool for studying the function of pain receptors. *Pharmacology of pain* 9:33-55, 1968.
97. Karai L, Brown DC, Mannes AJ, et al: Deletion of vanilloid receptor 1-expressing primary afferent neurons for pain control. *The Journal of clinical investigation* 113:1344-1352, 2004.
98. Müller L: Implantation von allogenen, in Albugel eingebetteten Bandscheiben-Chondrozyten in vorgeschädigte Nuclei pulposi- eine in vivo Studie an Schafen. 2013.
99. Iff I, Mosing M, Kronen P: In vitro evaluation of commercial plastic syringes as a tool for standardised palpation, *Proceedings, AVA-Spring Meeting Presentation, Bari, Italy, 2011.*
100. Walker SL, Smith RF, Routly JE, et al: Lameness, Activity Time-Budgets, and Estrus Expression in Dairy Cattle. *Journal of Dairy Science* 91:4552-4559, 2008.
101. Singh SS, Ward WR, Lautenbach K, et al: Behaviour of lame and normal dairy cows in cubicles and in a straw yard. *The Veterinary record* 133:204-208, 1993.
102. Feist M, Kostlin R, Nuss K: Claw surgery in cattle: the benefit of perioperative analgesics. *Tieraerztliche Praxis Ausgabe Grosstiere Nutztiere* 36:367-376, 2008.
103. Stafford KJ, Mellor DJ: Pain: A developing issue in veterinary medicine. *Veterinary Journal* 174:225-226, 2007.
104. O'Callaghan K, Cripps P, Murray R: 28. Behavioural indicators of pain associated with lameness in dairy cattle. *Research in Veterinary Science* 72:10, 2002.

105. Channon AJ, Walker AM, Pfau T, et al: Variability of Manson and Leaver locomotion scores assigned to dairy cows by different observers. *Veterinary Record* 164:388-392, 2009.
106. Kronen P, Taylor P, Dixon M, et al: Observation on thermal threshold nociceptive withdrawal with sheep tares applications, Vetsuisse Fakultät Universität Zürich, Departement für Perde, Musculoskeletal Research Unit, 2010.

7 Anhang

7.1 Tabellen

7.1.1 Zuteilung der Defektsetzung der Bandscheiben

Tabelle 7.1.1.1: Lokalisationen der Defektsetzungen der Bandscheiben der einzelnen Schafe

Schaf Nr./ Bandscheibe	LW 1/2	LW 2/3	LW 3/4	LW 4/5
4	Intakt	Albugel+Zellen	Albugel	Geschädigt
5	Geschädigt	Intakt	Albugel+Zellen	Albugel
6	Albugel	Geschädigt	Intakt	Albugel+Zellen
7	Albugel+Zellen	Albugel	Geschädigt	Intakt
8	Intakt	Albugel+Zellen	Albugel	Geschädigt
9	Geschädigt	Intakt	Albugel+Zellen	Albugel
10	Albugel	Geschädigt	Intakt	Albugel+Zellen
11	Albugel+Zellen	Albugel	Geschädigt	Intakt
12	Intakt	Geschädigt	Albugel	Albugel+Zellen
13	Geschädigt	Intakt	Albugel+Zellen	Albugel
14	Albugel	Geschädigt	Intakt	Albugel+Zellen
15	Albugel+Zellen	Albugel	Geschädigt	Intakt
16	Intakt	Albugel+Zellen	Albugel	Geschädigt
17	Geschädigt	Intakt	Albugel+Zellen	Albugel
18	Albugel	Geschädigt	Intakt	Albugel+Zellen
19	Albugel+Zellen	Albugel	Geschädigt	Intakt
20	Intakt	Albugel+Zellen	Albugel	Geschädigt
21	Geschädigt	Intakt	Albugel+Zellen	Albugel

7.1.2 Einfluss des Beobachtungszeitpunktes auf die einzelnen Untersuchungsparameter

7.1.1.1 Wiederkauen

Tabelle 7.1.2.1.1: Gegenüberstellung des Zeitblocks 1 mit den Zeitblöcken 2-12

Zeitblock	Zeitblock	p-Wert	Evidenz	Schätzwert
1	2	< 0.01	starke Evidenz	3.28
1	3	< 0.01	starke Evidenz	4.01
1	4	0.03	normale Evidenz	1.11
1	5	1.00	keine Evidenz	
1	6	1.00	keine Evidenz	
1	7	0.01	normale Evidenz	-1.08
1	8	< 0.01	starke Evidenz	2.32
1	9	1.00	keine Evidenz	
1	10	0.40	keine Evidenz	
1	11	1.00	keine Evidenz	
1	12	0.94	keine Evidenz	

Tabelle 7.1.2.1.2: Vergleich des Zeitblock 7 mit den Zeitblöcken 8-12

Zeitblock	Zeitblock	p-Wert	Evidenz	Schätzwert
7	8	< 0.01	starke Evidenz	3.40
7	9	1.00	keine Evidenz	
7	10	< 0.01	starke Evidenz	1.90
7	11	0.04	schwache Evidenz	1.35
7	12	1.00	keine Evidenz	

Tabelle 7.1.2.1.3: Gegenüberstellung der Zeitblöcke der Defektoperation mit den entsprechenden der Implantationsoperation

Zeitblock	Zeitblock	p-Wert	Evidenz	Schätzwert
1	7	0.01	normale Evidenz	-1.08
2	8	1.00	keine Evidenz	
3	9	1.00	keine Evidenz	
4	10	1.00	keine Evidenz	
5	11	1.00	keine Evidenz	
6	12	1.00	keine Evidenz	

7.1.1.2 Zähneknirschen

Tabelle 7.1.2.2.1: Gegenüberstellung des Zeitblocks 1 mit den Zeitblöcken 2-12

Zeitblock	Zeitblock	p-Wert	Evidenz	Schätzwert
1	2	< 0.01	starke Evidenz	2.48
1	3	< 0.01	starke Evidenz	2.80
1	4	< 0.01	starke Evidenz	3.70
1	5	< 0.01	starke Evidenz	2.02
1	6	< 0.01	starke Evidenz	1.87
1	7	1.00	keine Evidenz	
1	8	0.21	keine Evidenz	
1	9	< 0.01	starke Evidenz	2.89
1	10	< 0.01	starke Evidenz	1.56
1	11	< 0.01	starke Evidenz	2.66
1	12	0.05	normale Evidenz	1.35

Tabelle 7.1.2.2.2: Vergleich des Zeitblock 7 mit den Zeitblöcken 8-12

Zeitblock	Zeitblock	p-Wert	Evidenz	Schätzwert
7	8	0.09	schwache Evidenz	1.30
7	9	< 0.01	starke Evidenz	3.15
7	10	< 0.01	starke Evidenz	1.82
7	11	< 0.01	starke Evidenz	2.92
7	12	0.02	keine Evidenz	

Tabelle 7.1.2.2.3: Gegenüberstellung der Zeitblöcke der Defektoperation mit den entsprechenden der Implantationsoperation

Zeitblock	Zeitblock	p-Wert	Evidenz	Schätzwert
1	7	1.00	keine Evidenz	
2	8	0.08	schwache Evidenz	-1.44
3	9	1.00	keine Evidenz	
4	10	< 0.01	starke Evidenz	-2.14
5	11	1.00	keine Evidenz	
6	12	1.00	keine Evidenz	

7.1.1.3 Ohrenstellung

Tabelle 7.1.2.3.1: Gegenüberstellung des Zeitblocks 1 mit den Zeitblöcken 2-12

Zeitblock	Zeitblock	p-Wert	Evidenz	Schätzwert
1	2	1.00	keine Evidenz	
1	3	1.00	keine Evidenz	
1	4	< 0.01	starke Evidenz	1.89
1	5	0.78	keine Evidenz	
1	6	1.00	keine Evidenz	
1	7	1.00	keine Evidenz	
1	8	1.00	keine Evidenz	
1	9	1.00	keine Evidenz	
1	10	1.00	keine Evidenz	
1	11	0.37	keine Evidenz	
1	12	1.00	keine Evidenz	

Tabelle 7.1.2.3.2: Vergleich des Zeitblock 7 mit den Zeitblöcken 8-12

Zeitblock	Zeitblock	p-Wert	Evidenz	Schätzwert
7	8	1.00	keine Evidenz	
7	9	1.00	keine Evidenz	
7	10	1.00	keine Evidenz	
7	11	0.65	keine Evidenz	
7	12	1.00	keine Evidenz	

Tabelle 7.1.2.3.3: Gegenüberstellung der Zeitblöcke der Defektoperation mit den entsprechenden der Implantationsoperation

Zeitblock	Zeitblock	p-Wert	Evidenz	Schätzwert
1	7	1.00	keine Evidenz	
2	8	1.00	keine Evidenz	
3	9	1.00	keine Evidenz	
4	10	0.67	keine Evidenz	
5	11	1.00	keine Evidenz	
6	12	1.00	keine Evidenz	

7.1.1.4 Pansenmotorik

Tabelle 7.1.2.4.1: Gegenüberstellung des Zeitblocks 1 mit den Zeitblöcken 2-12

Zeitblock	Zeitblock	p-Wert	Evidenz	Schätzwert
1	2	< 0.01	starke Evidenz	3.25
1	3	< 0.01	starke Evidenz	4.33
1	4	1.00	keine Evidenz	
1	5	1.00	keine Evidenz	
1	6	0.93	keine Evidenz	
1	7	0.18	keine Evidenz	
1	8	< 0.01	starke Evidenz	2.68
1	9	< 0.01	starke Evidenz	4.95
1	10	1.00	keine Evidenz	
1	11	1.00	keine Evidenz	
1	12	1.00	keine Evidenz	

Tabelle 7.1.2.4.2: Vergleich des Zeitblock 7 mit den Zeitblöcken 8-12

Zeitblock	Zeitblock	p-Wert	Evidenz	Schätzwert
7	8	< 0.01	starke Evidenz	3.67
7	9	< 0.01	starke Evidenz	5.95
7	10	0.02	schwache Evidenz	1.49
7	11	0.12	keine Evidenz	
7	12	1.00	keine Evidenz	

Tabelle 7.1.2.4.3: Gegenüberstellung der Zeitblöcke der Defektoperation mit den entsprechenden der Implantationsoperation

Zeitblock	Zeitblock	p-Wert	Evidenz	Schätzwert
1	7	0.18	keine Evidenz	
2	8	1.00	keine Evidenz	
3	9	1.00	keine Evidenz	
4	10	1.00	keine Evidenz	
5	11	1.00	keine Evidenz	
6	12	1.00	keine Evidenz	

7.1.1.5 Berührung nahe OP-Feld

Tabelle 7.1.2.5.1: Gegenüberstellung des Zeitblocks 1 mit den Zeitblöcken 2-12

Zeitblock	Zeitblock	p-Wert	Evidenz	Schätzwert
1	2	1.00	keine Evidenz	
1	3	1.00	keine Evidenz	
1	4	< 0.01	starke Evidenz	2.40
1	5	< 0.01	starke Evidenz	2.12
1	6	1.00	keine Evidenz	
1	7	1.00	keine Evidenz	
1	8	1.00	keine Evidenz	
1	9	1.00	keine Evidenz	
1	10	0.12	keine Evidenz	
1	11	1.00	keine Evidenz	
1	12	0.18	keine Evidenz	

Tabelle 7.1.2.5.2: Vergleich des Zeitblock 7 mit den Zeitblöcken 8-12

Zeitblock	Zeitblock	p-Wert	Evidenz	Schätzwert
7	8	1.00	keine Evidenz	
7	9	1.00	keine Evidenz	
7	10	0.22	keine Evidenz	
7	11	1.00	keine Evidenz	
7	12	0.28	keine Evidenz	

Tabelle 7.1.2.5.3: Gegenüberstellung der Zeitblöcke der Defektoperation mit den entsprechenden der Implantationsoperation

Zeitblock	Zeitblock	p-Wert	Evidenz	Schätzwert
1	7	1.00	keine Evidenz	
2	8	0.98	keine Evidenz	
3	9	1.00	keine Evidenz	
4	10	0.96	keine Evidenz	
5	11	0.28	keine Evidenz	
6	12	1.00	keine Evidenz	

7.1.1.6 Schwache Palpation

Tabelle 7.1.2.6.1: Gegenüberstellung des Zeitblocks 1 mit den Zeitblöcken 2-12

Zeitblock	Zeitblock	p-Wert	Evidenz	Schätzwert
1	2	1.00	keine Evidenz	
1	3	1.00	keine Evidenz	
1	4	< 0.01	starke Evidenz	3.18
1	5	< 0.01	starke Evidenz	5.17
1	6	< 0.01	starke Evidenz	2.22
1	7	< 0.01	starke Evidenz	2.14
1	8	0.06	schwache Evidenz	1.40
1	9	< 0.01	starke Evidenz	3.24
1	10	1.00	keine Evidenz	
1	11	< 0.01	starke Evidenz	3.97
1	12	< 0.01	starke Evidenz	2.77

Tabelle 7.1.2.6.2: Vergleich des Zeitblock 7 mit den Zeitblöcken 8-12

Zeitblock	Zeitblock	p-Wert	Evidenz	Schätzwert
7	8	1.00	keine Evidenz	
7	9	1.00	keine Evidenz	
7	10	1.00	keine Evidenz	
7	11	0.39	keine Evidenz	
7	12	1.00	keine Evidenz	

Tabelle 7.1.2.6.3: Gegenüberstellung der Zeitblöcke der Defektoperation mit den entsprechenden der Implantationsoperation

Zeitblock	Zeitblock	p-Wert	Evidenz	Schätzwert
1	7	< 0.01	starke Evidenz	2.14
2	8	0.08	schwache Evidenz	1.58
3	9	< 0.01	starke Evidenz	3.13
4	10	1.00	keine Evidenz	
5	11	1.00	keine Evidenz	
6	12	1.00	keine Evidenz	

7.1.1.7 Starke Palpation

Tabelle 7.1.2.7.1: Gegenüberstellung des Zeitblocks 1 mit den Zeitblöcken 2-12

Zeitblock	Zeitblock	p-Wert	Evidenz	Schätzwert
1	2	1.00	keine Evidenz	
1	3	0.30	keine Evidenz	
1	4	< 0.01	starke Evidenz	3.88
1	5	< 0.01	starke Evidenz	4.01
1	6	< 0.01	starke Evidenz	3.54
1	7	< 0.01	starke Evidenz	2.58
1	8	< 0.01	starke Evidenz	3.47
1	9	< 0.01	starke Evidenz	4.53
1	10	1.00	keine Evidenz	
1	11	< 0.01	starke Evidenz	5.19
1	12	1.00	keine Evidenz	

Tabelle 7.1.2.7.2: Vergleich des Zeitblock 7 mit den Zeitblöcken 8-12

Zeitblock	Zeitblock	p-Wert	Evidenz	Schätzwert
7	8	1.00	keine Evidenz	
7	9	0.36	keine Evidenz	
7	10	1.00	keine Evidenz	
7	11	0.31	keine Evidenz	
7	12	1.00	keine Evidenz	

Tabelle 7.1.2.7.3: Gegenüberstellung der Zeitblöcke der Defektoperation mit den entsprechenden der Implantationsoperation

Zeitblock	Zeitblock	p-Wert	Evidenz	Schätzwert
1	7	< 0.01	starke Evidenz	2.58
2	8	0.01	starke Evidenz	2.91
3	9	0.01	normale Evidenz	3.35
4	10	1.00	keine Evidenz	
5	11	1.00	keine Evidenz	
6	12	1.00	keine Evidenz	

7.1.3 Auswirkungen verschiedener Beobachter auf die Ergebnisse der unterschiedlichen Untersuchungsparameter

Tabelle 7.1.3.1: AIC-Werte der statistischen Modelle für die Erfassung der Auswirkung der Beobachterzahl auf die Beobachterergebnisse

Parameter	AIC-Werte - Modell ohne Abhängigkeit von Beobachterzahl	AIC-Werte - Modell mit Abhängigkeit von Beobachterzahl	Auswirkungen der Beobachterzahl auf die Beobachtungsergebnisse
Wiederkauen	791.76	793.65	nein
Pansenmotorik	766.30	768.08	nein
Ohrenstellung	479.19	480.62	nein
Zähneknirschen	721.78	723.06	nein
Berührung nahe OP- Feld	487.05	487.09	nein
schwache Palpation	662.26	663.80	nein
starke Palpation	521.04	523.04	nein
VAS	2041.20	2001.86	ja

7.1.4 Auswirkung unterschiedlicher Beobachter auf die mechanische nozizeptive Grenzwertbestimmung

Tabelle 7.1.4.1: AIC-Werte der statistischen Modelle für die Erfassung der Auswirkung der Beobachterzahl auf die mechanische Grenzwertbestimmung für jede Algometerposition

Algometer	AIC-Werte - Modell ohne Abhängigkeit von Beobachterzahl	AIC-Werte - Modell mit Abhängigkeit von Beobachterzahl	Auswirkungen der Beobachterzahl auf die Beobachtungsergebnisse
Position 1	4232.94	4191.078	ja
Position 2	4259.01	4238.61	ja
Position 3	4228.70	4221.443	ja
Position 4	3894.73	3853.483	ja
Position 5	3825.26	3806.568	ja
Position 6	3903.77	3889.095	ja

7.2 Diagramme

7.2.1 Auswirkungen verschiedener Beobachter auf die Ergebnisse der unterschiedlichen Untersuchungsparameter

7.2.1.1 Legende für Säulendiagramme:

Sterne wurden verwendet um die Evidenzen darzustellen die sich bei der Gegenüberstellung von Zeitblock 1 (I), der „first baseline“ mit den Zeitblöcken 2-12 (II-XII) ergaben:

★	p =	0.1-0.05	schwache Evidenz
★★	p =	0.05 - 0.01	normale Evidenz
★★★	p <	0.01	starke Evidenz

Um die Evidenzen des Vergleichs von Zeitblock 7 (VII), der „second baseline“, mit den Zeitblöcken 8-12 (VIII-XII) darzustellen, wurden Rauten verwendet.

◆	p =	0.1-0.05	schwache Evidenz
◆◆	p =	0.05 – 0.01	normale Evidenz
◆◆◆	p <	0.01	starke Evidenz

I Zeitblock 1 – „first Baseline“ – Drei Untersuchungen die vor der Defektoperation stattgefunden haben.

II Zeitblock 2 - 1. Beobachtung am Tag der Defektoperation noch vor der Applikation von Methadon (D OPI).

III Zeitblock 3 - 2. Beobachtung am Tag der Defektoperation nach der Applikation von Methadon, jedoch noch vor dem Eingriff (D OPII).

IV Zeitblock 4 - Untersuchungen die nach der Defektoperation noch am Tag des Eingriffs gemacht wurden (D OPIII und D OPIV).

V Zeitblock 5 – Untersuchung, die ein Tag nach der Defektoperation stattgefunden hat.

VI Zeitblock 6 – Observation, die zwei Tage nach der Defektoperation stattgefunden hat.

VII Zeitblock 7 – „second Baseline“ – Drei Untersuchungen die vor der Implantationsoperation stattgefunden haben.

VIII Zeitblock 8 - 1. Beobachtung am Tag der Implantationsoperation noch vor der Applikation von Methadon (I OPI).

IX Zeitblock 9 - 2. Beobachtung am Tag der Implantationsoperation nach der Applikation von Methadon, jedoch noch vor dem Eingriff (I OPII).

X Zeitblock 10 - Untersuchungen die nach der Implantationsoperation noch am Tag des Eingriffs gemacht wurden (I OPIII und I OPIV).

XI Zeitblock 11 – Untersuchung, die ein Tag nach der Implantationsoperation stattgefunden hat.

XII Zeitblock 12 – Observation, die zwei Tage nach der Implantationsoperation stattgefunden hat

Diagramm 7.2.1.1.1: Wiederkauen - Beobachter 1

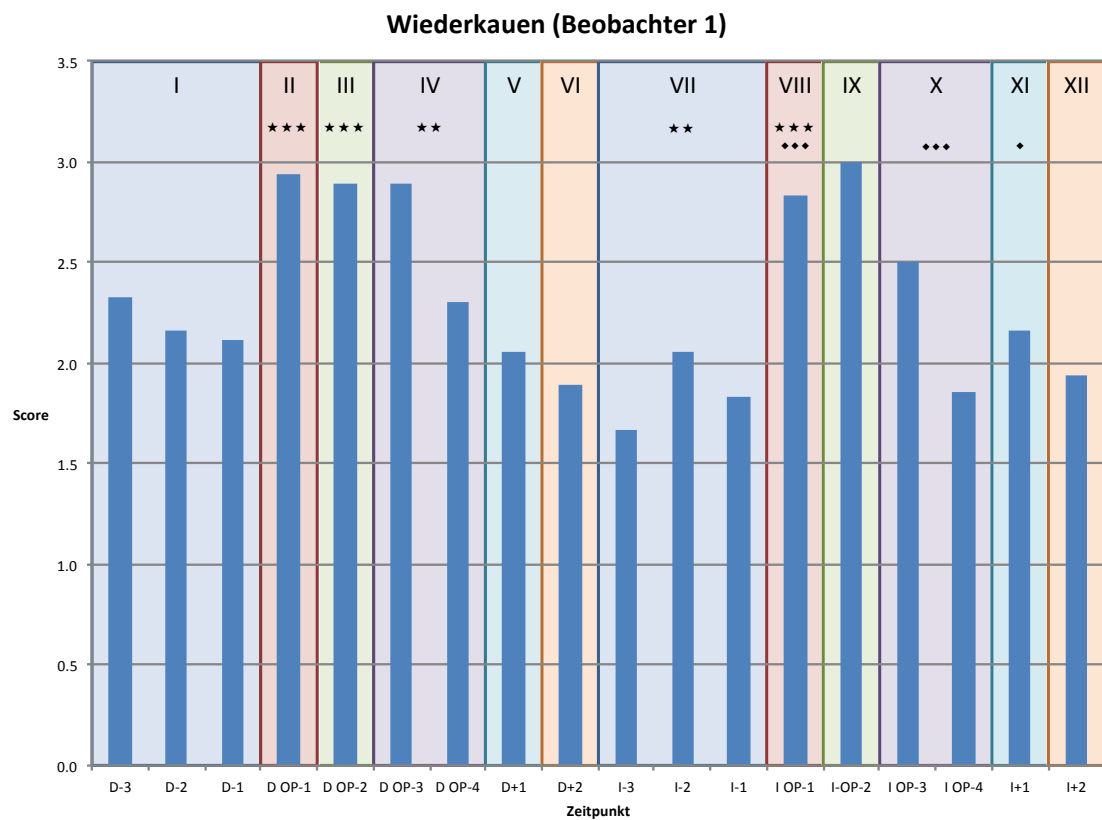


Diagramm 7.2.1.1.2: Wiederkauen - Beobachter 2

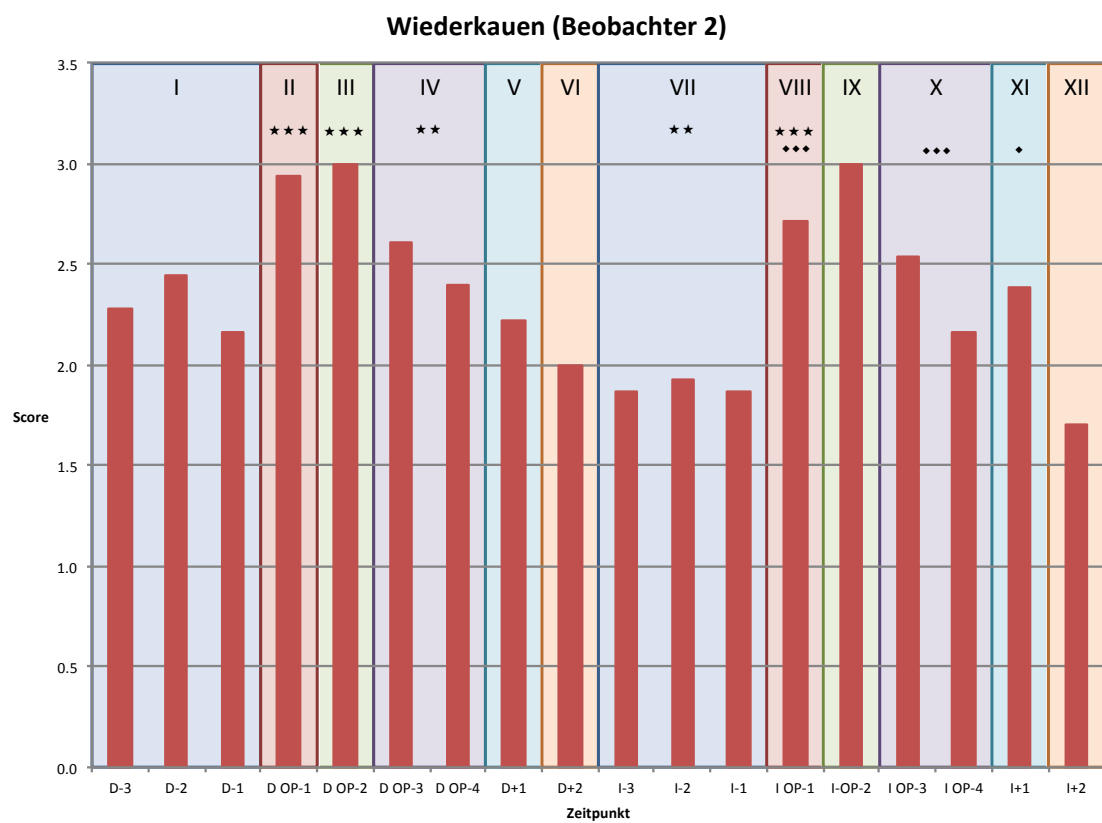


Diagramm 7.2.1.1.3: Zähneknirschen – Beobachter 1

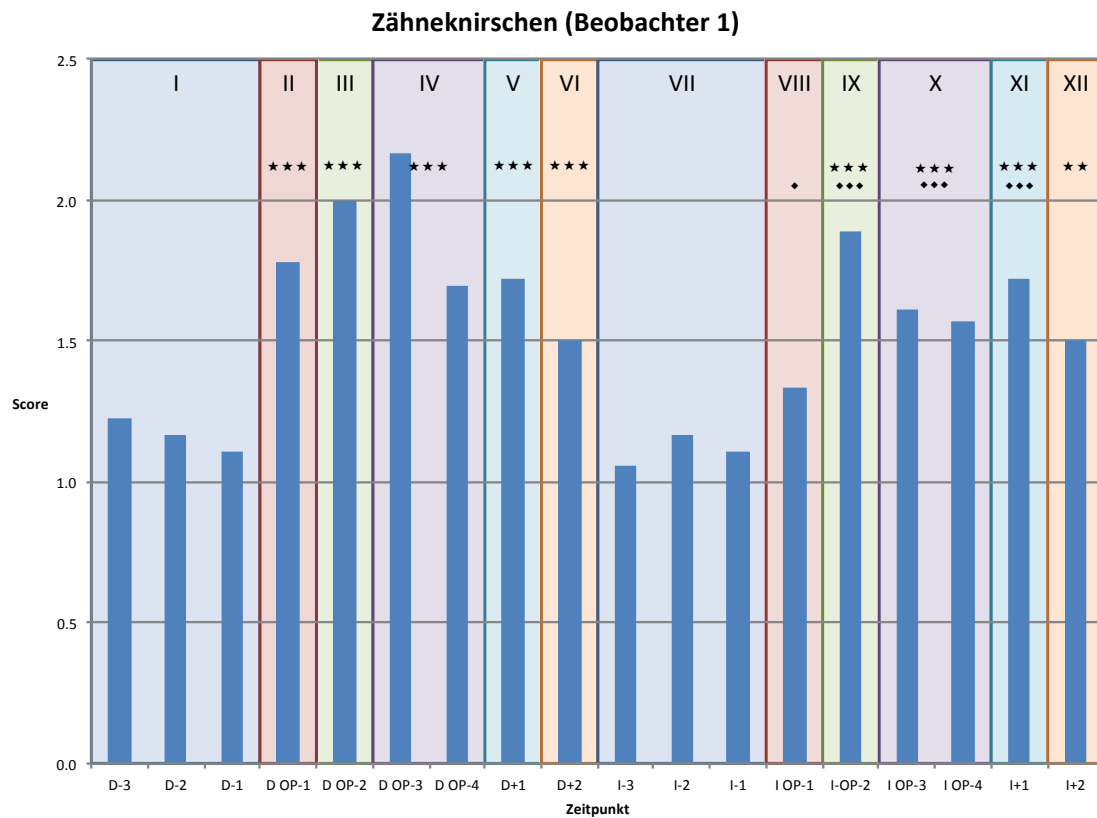


Diagramm 7.2.1.1.4: Zähneknirschen – Beobachter 2

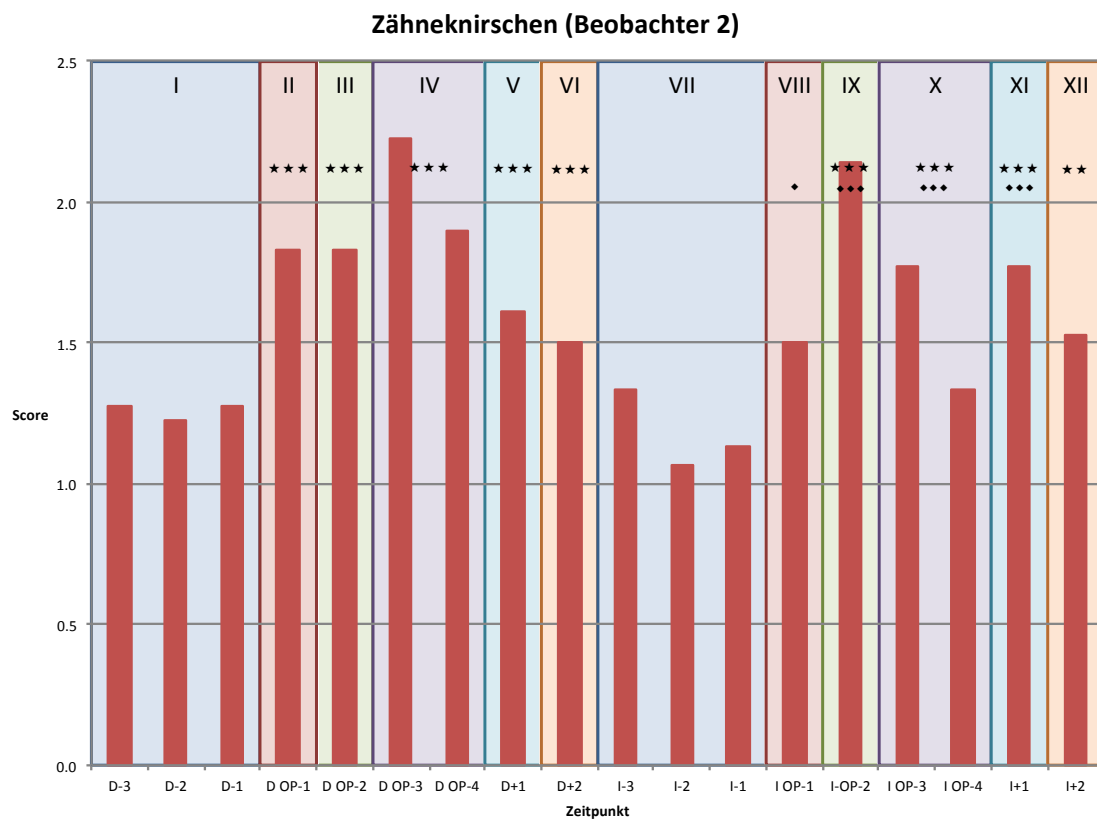


Diagramm 7.2.1.1.5: Ohrenstellung – Beobachter 1

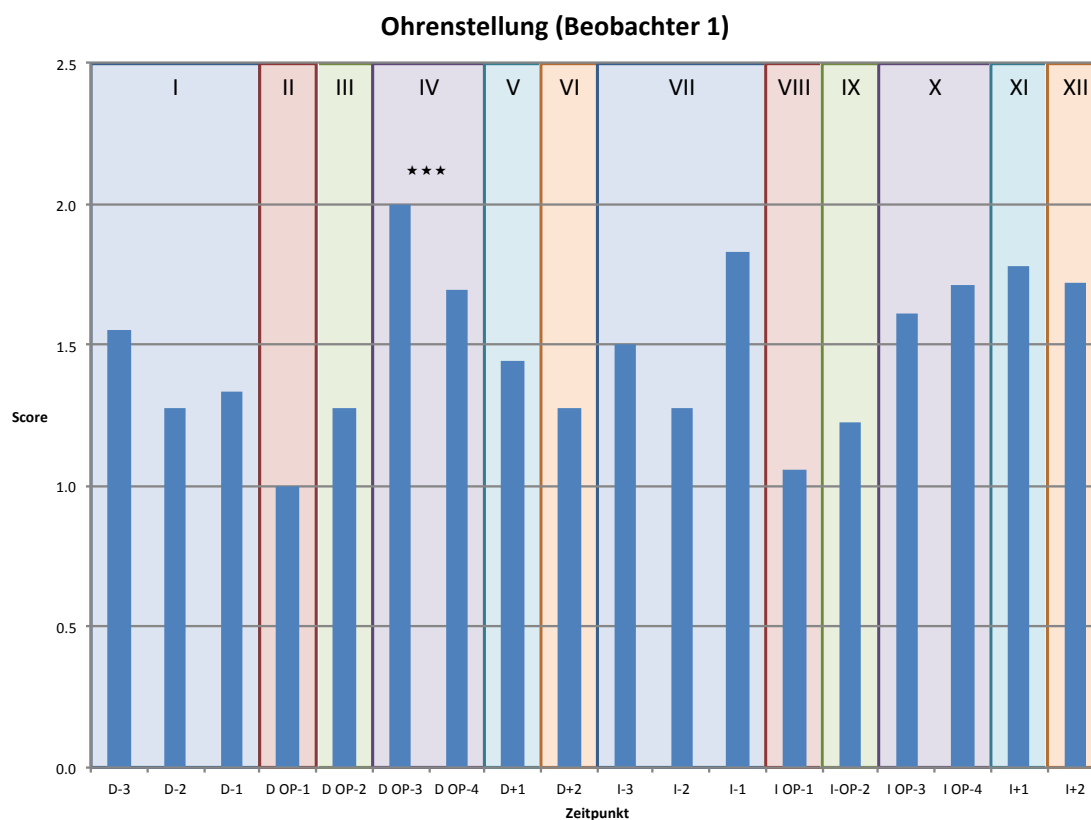


Diagramm 7.2.1.1.6: Ohrenstellung – Beobachter 2

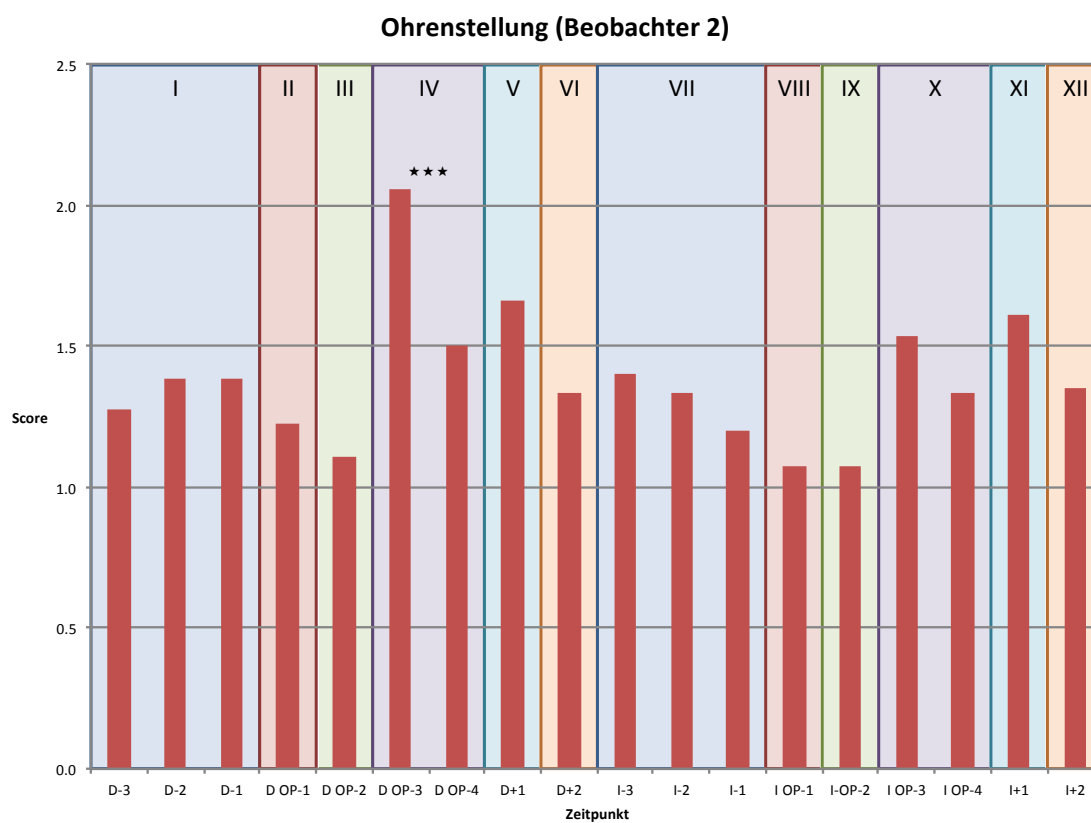


Diagramm 7.2.1.1.7: Pansenmotorik – Beobachter 1

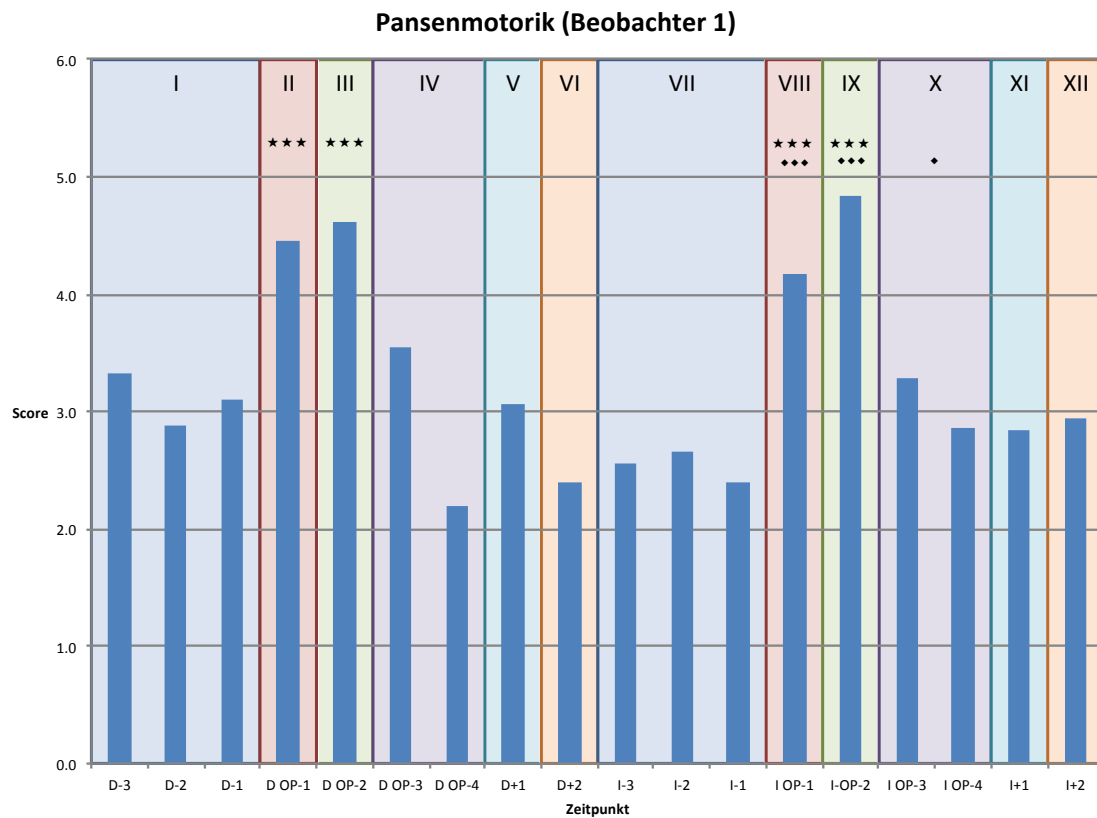


Diagramm 7.2.1.1.8: Pansenmotorik – Beobachter 2

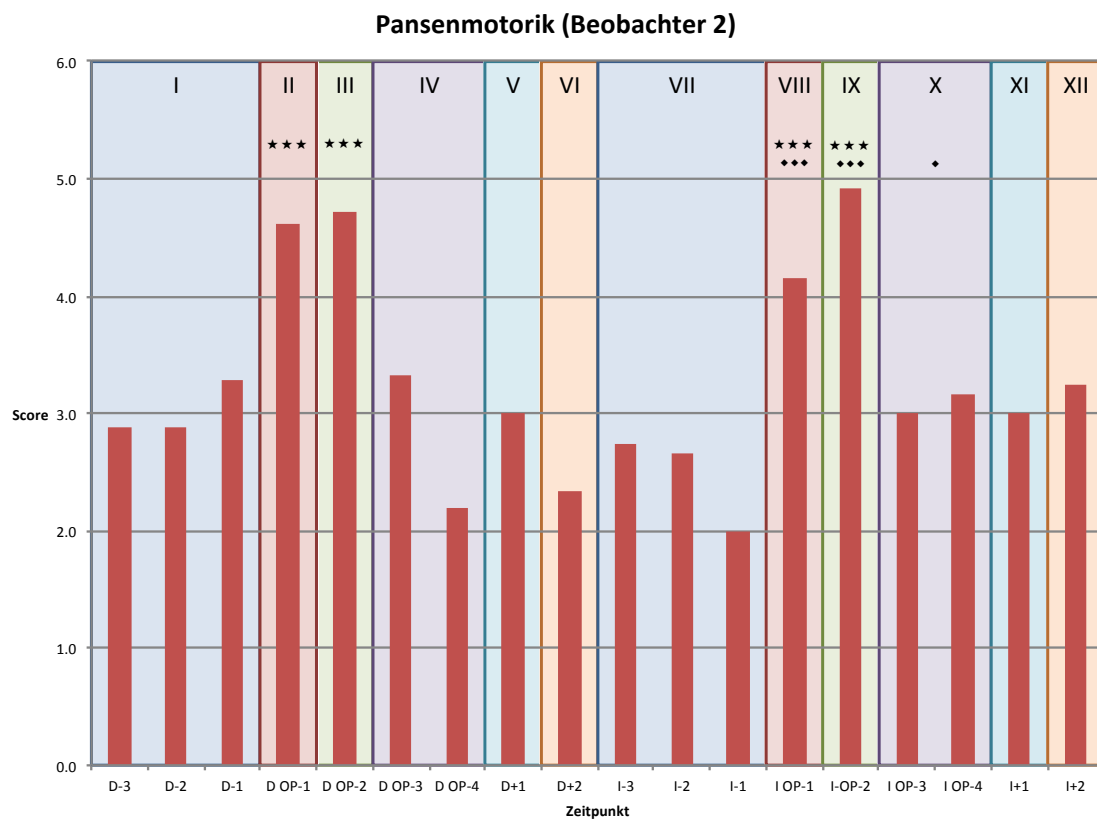


Diagramm 7.2.1.1.9: Berührung nahe OP-Feld – Beobachter 1

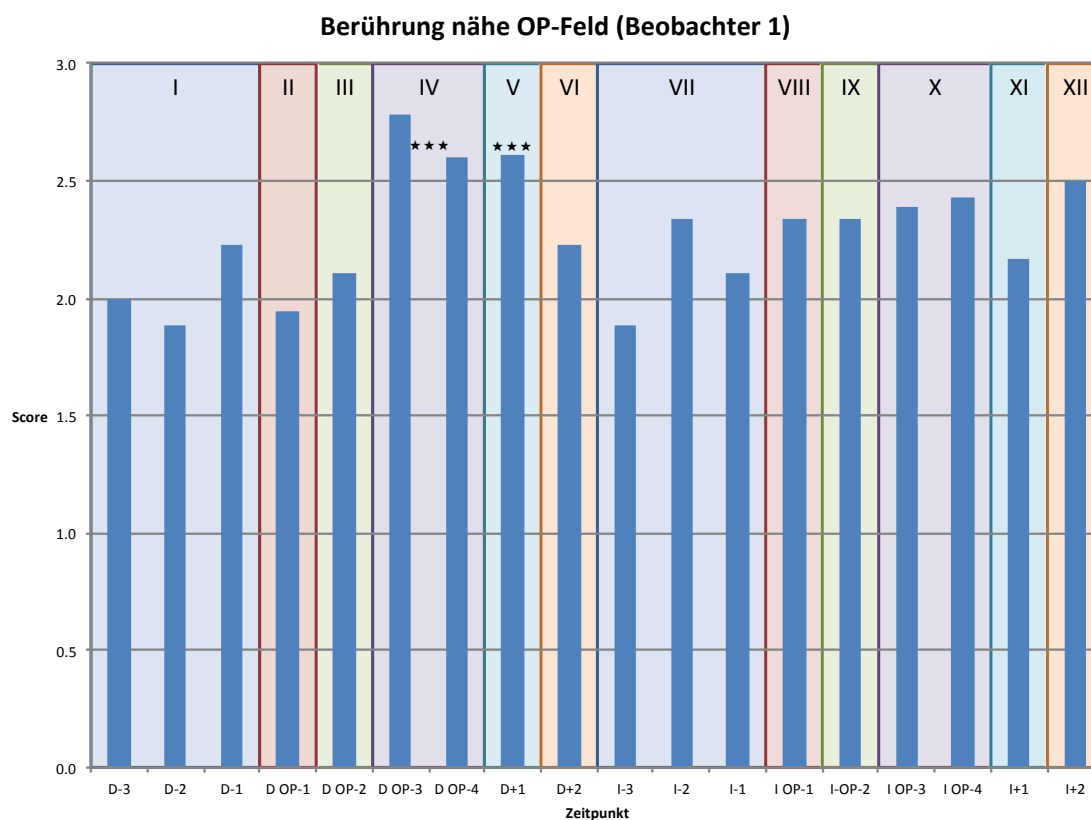


Diagramm 7.2.1.1.10: Berührung nahe OP-Feld – Beobachter 2

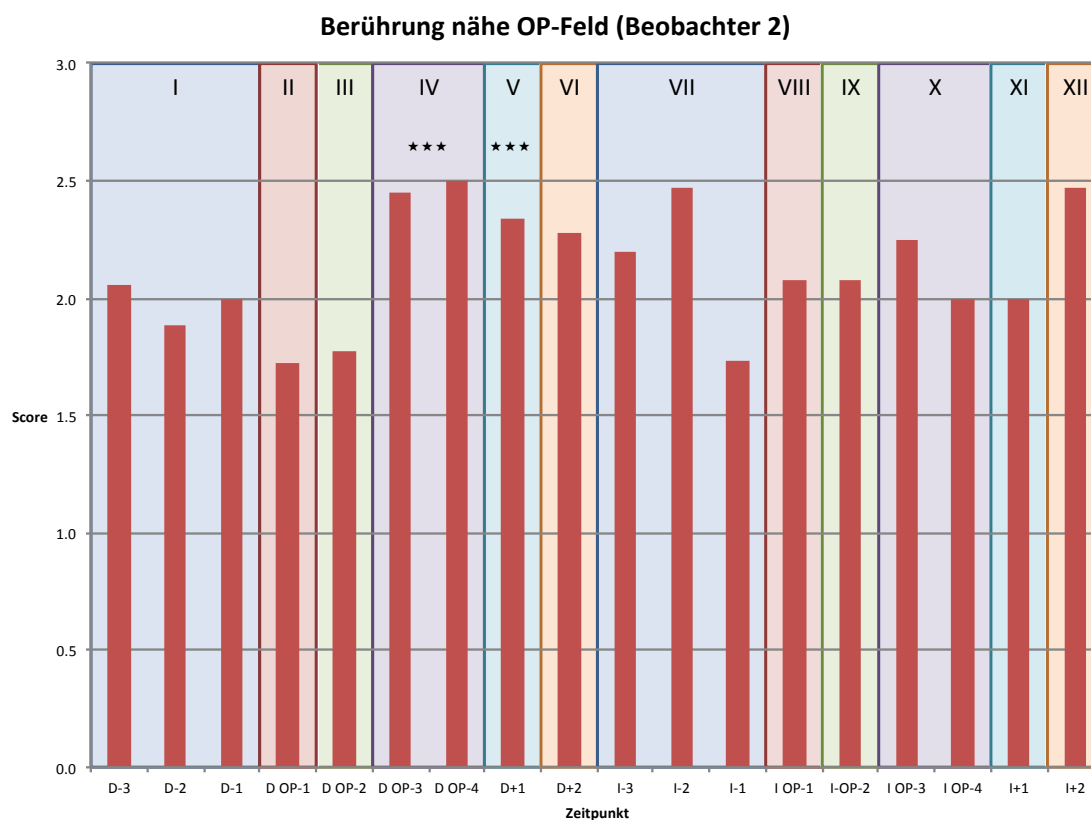


Diagramm 7.2.1.1.11: schwache Palpation – Beobachter 1

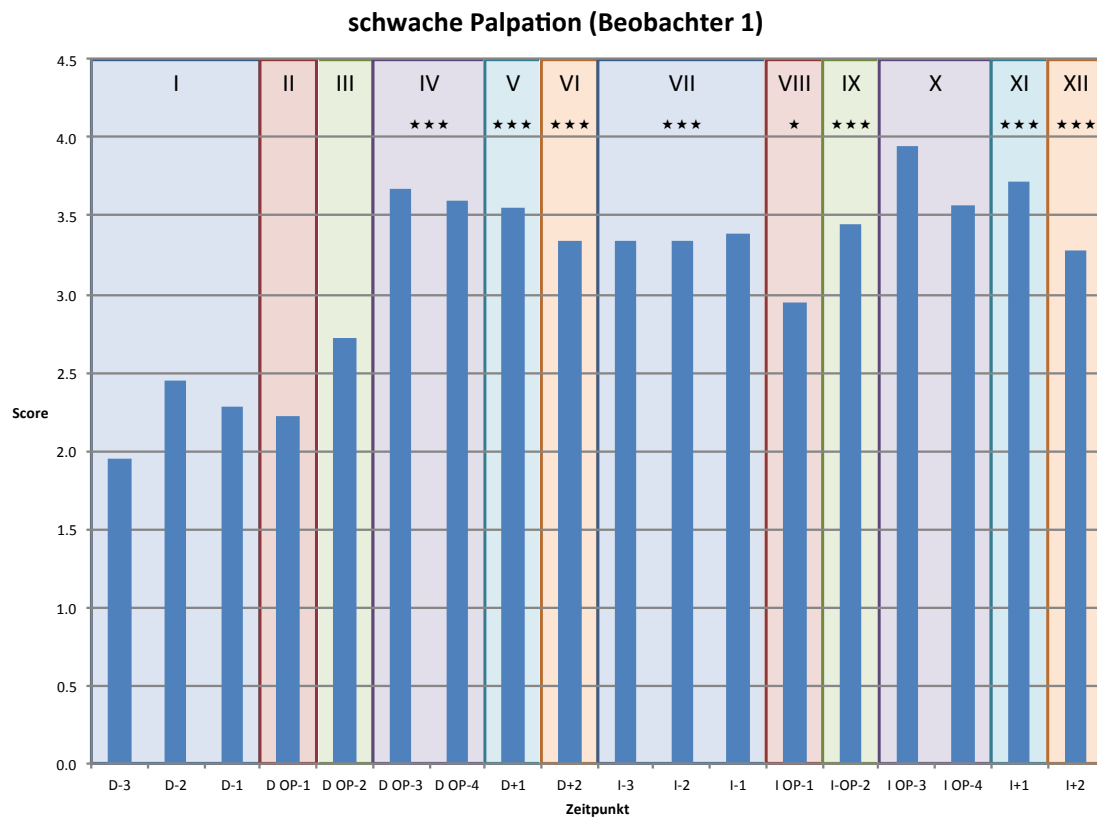


Diagramm 7.2.1.1.12: schwache Palpation- Beobachter 2

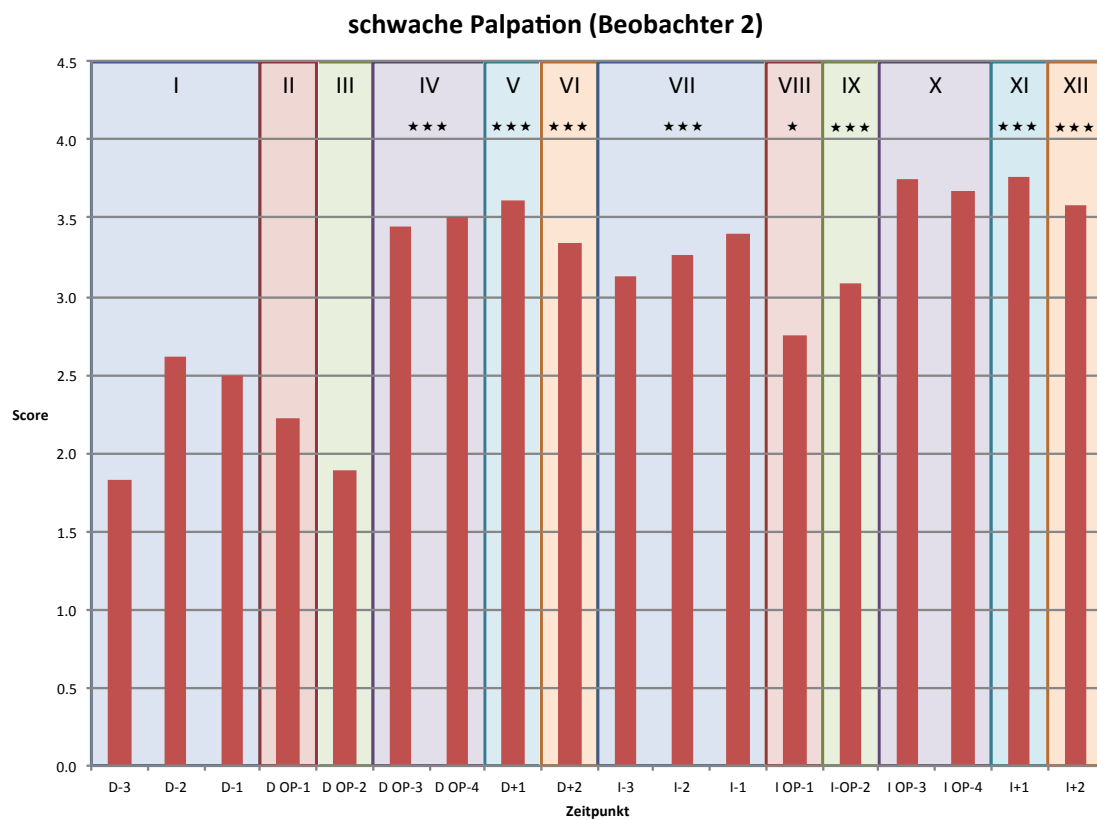


Diagramm 7.2.1.1.13: starke Palpation – Beobachter 1

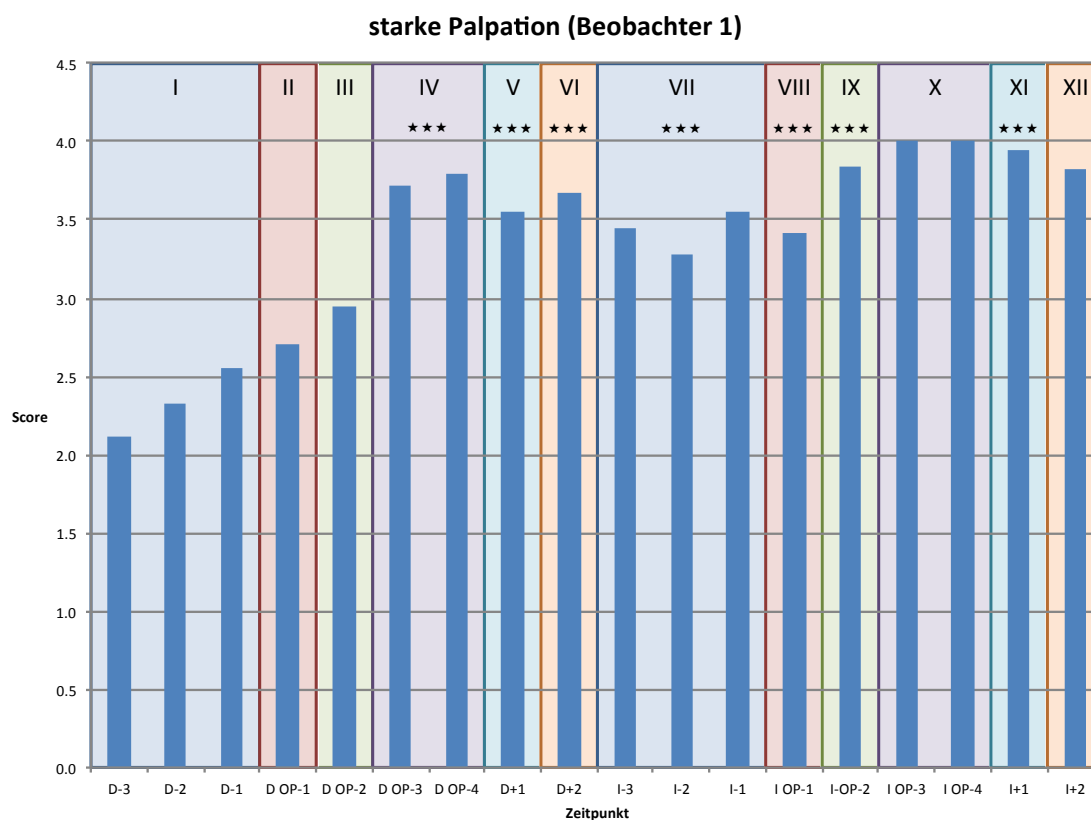
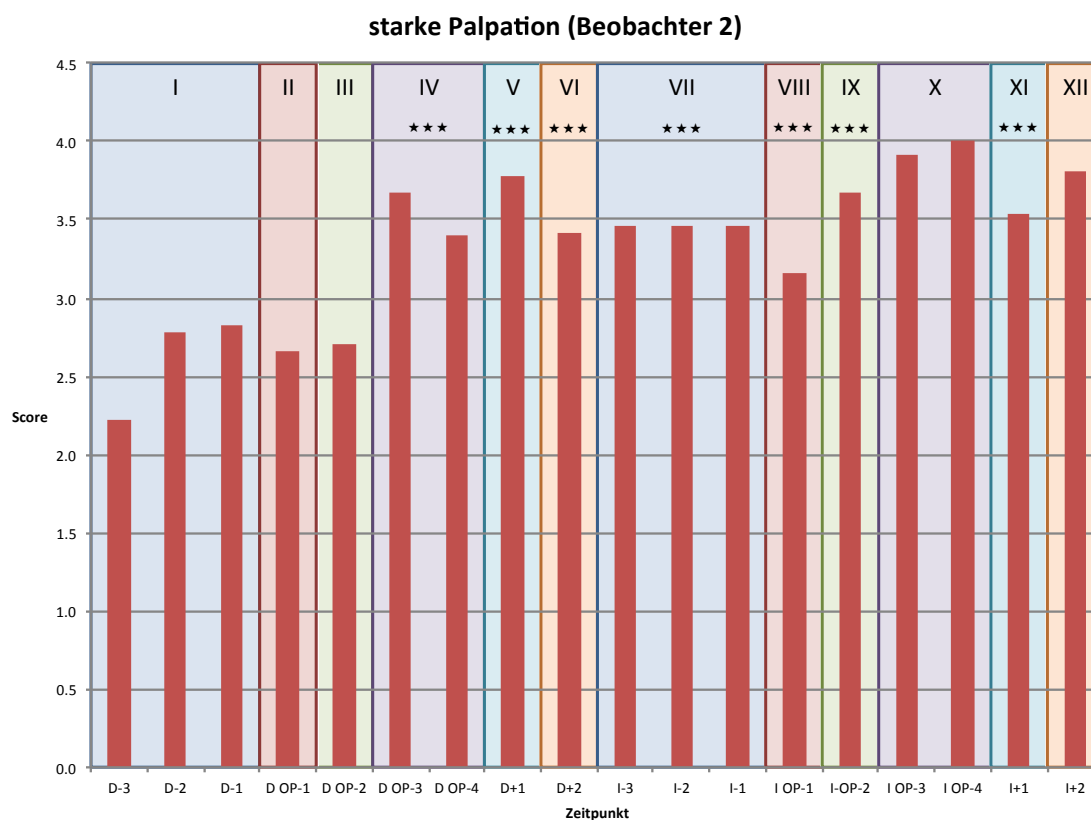


Diagramm 7.2.1.1.14: starke Palpation – Beobachter 2



7.2.2 Auswirkungen unterschiedlicher Beobachter und Beobachtungszeitpunkte auf die Visuelle Analogskala

Diagramm 7.2.2.1: Visuelle Analogskala – Beobachter 1

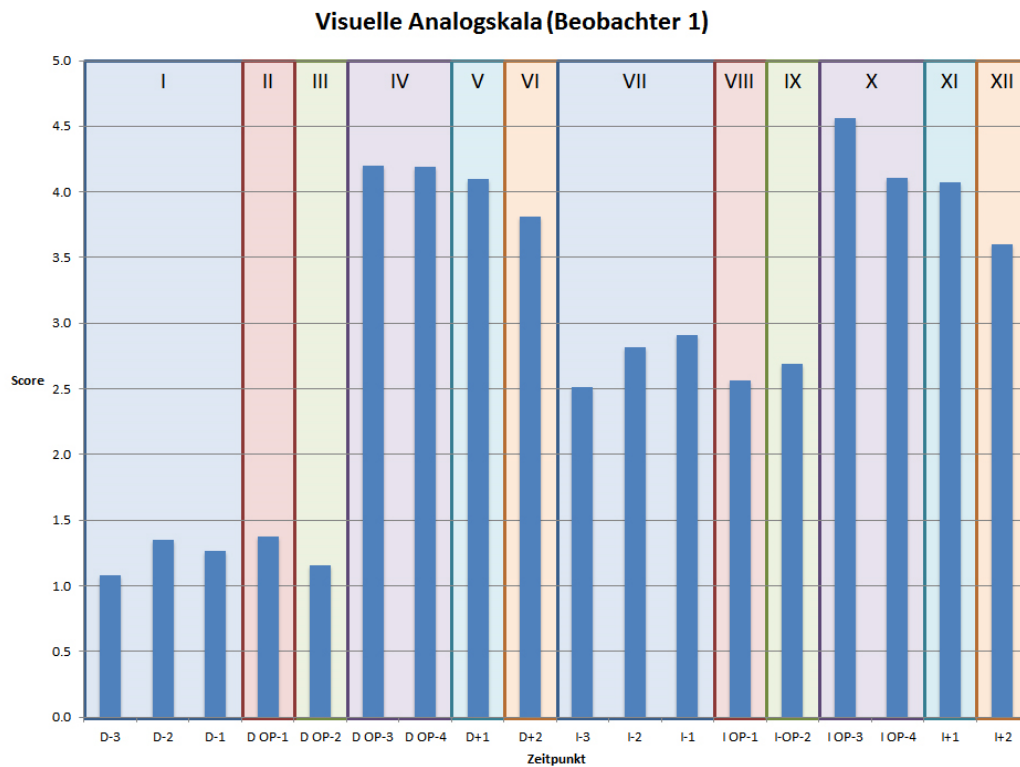
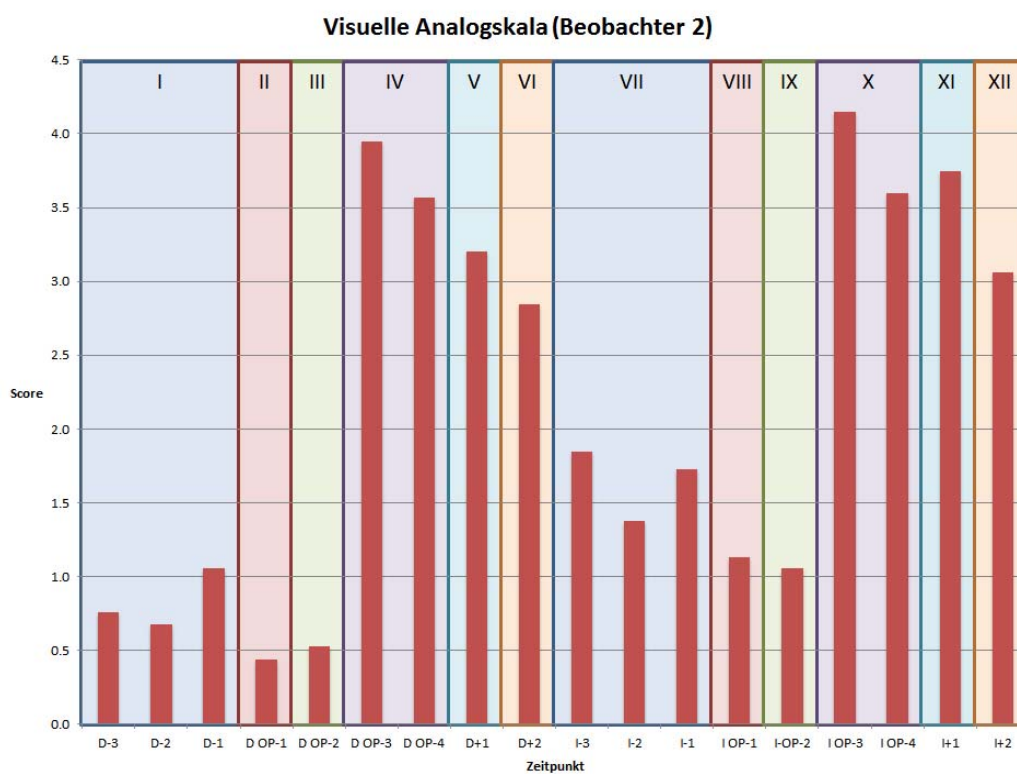


Diagramm 7.2.2.2: Visuelle Analogskala – Beobachter 2



7.2.3 Auswirkung unterschiedlicher Beobachter und Beobachtungszeitpunkte auf die mechanische Grenzwertbestimmung anhand eines Schafes als Beispiel

Diagramm 7.2.3.1: Nozizeptive Grenzwerte für Position 1-6 zu verschiedenen Zeitpunkten – Beobachter 1

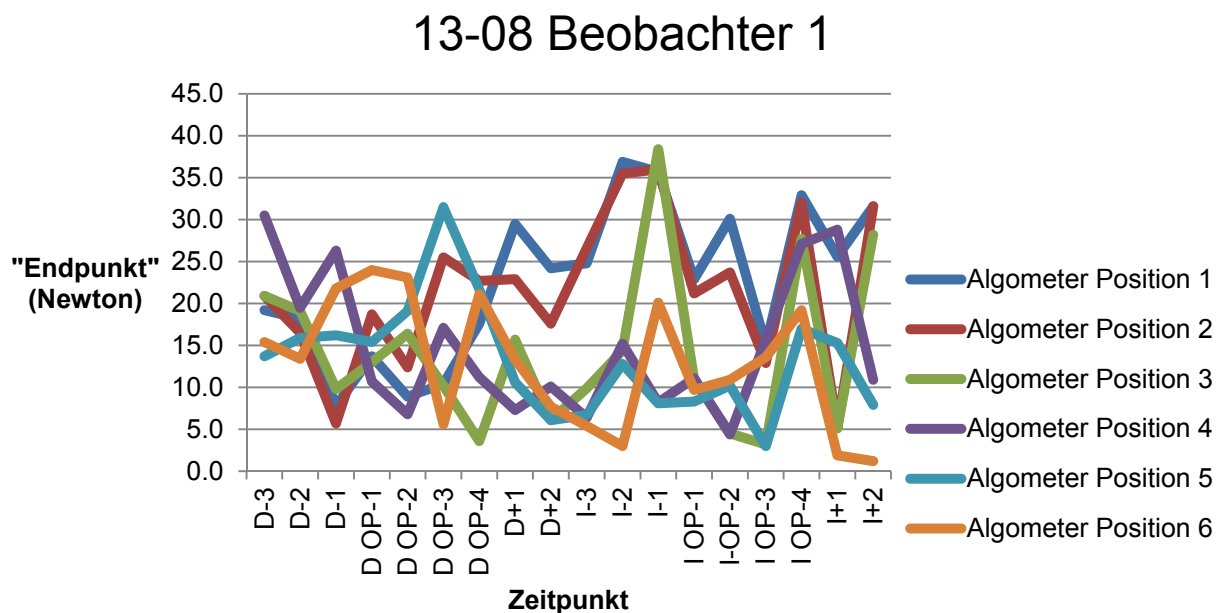
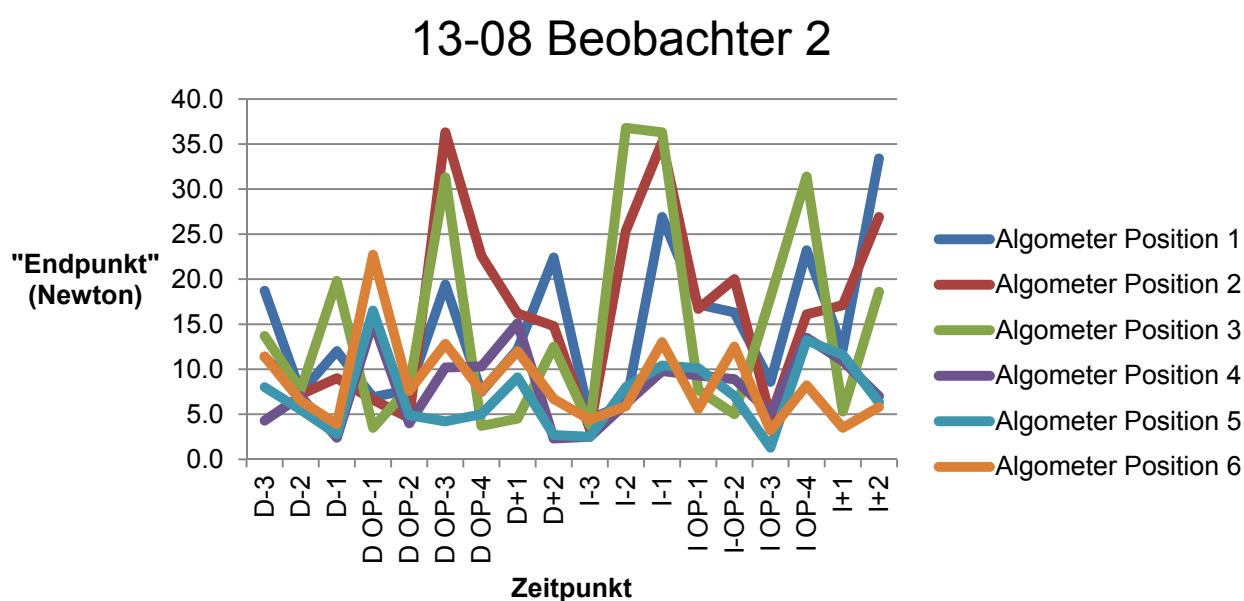


Diagramm 7.2.3.2: Nozizeptive Grenzwerte für Position 1-6 zu verschiedenen Zeitpunkten – Beobachter 2



7.3 Abbildungen



Abbildung 1: Palpationsspritze



Abbildung 2: Nozizeptive Grenzwertbestimmung mittels Algometer



Abbildung 3: ProDPlus® -pressure rate onset device (Abb. Mit freundlicher Genehmigung der Topcat Metrology Ltd.)

Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei **Frau Prof. Brigitte von Rechenberg** für die Aufnahme in das Team der MSRU, das Überlassen des Themas sowie für das Vertrauen und die Freiheit bei der Durchführung des Projektes bedanken.

Besonders danke ich **Dr. Peter Kronen** für die Unterstützung und Betreuung meiner Dissertation. Ausserdem möchte ich mich dafür bedanken, dass er mit mir sein Wissen geteilt hat und stets ein zuverlässiger Rückhalt während den zahlreichen Anästhesien war.

Frau Prof. Claudia Spadavecchia danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Vielen Dank an **Prof. Dr. Anton Fürst** für die freundliche Aufnahme am Departement für Pferde.

Bei **Dr. Isabelle Iff** möchte ich mich dafür bedanken, dass sie mich immer wieder mit ihrer Begeisterungsfähigkeit für die Anästhesie angesteckt hat.

Für die gemeinsame Durchführung aller Schmerzbeurteilungen, egal zu welcher Tageszeit geht mein herzlicher Dank an **Julia Freudenhammer**.

Dem gesamten MSRU Team danke ich für die schöne Zeit, die Kameradschaft und die gute Zusammenarbeit. Danke an **Mario Benn, Ramon Bucher, Dr. Flurina Clement, Anika Drechsler, Maren Estelmann, Ladina Ettinger-Fergusson, Julia Freudenhammer, Lea Gegner, Oliver Gehrig, Dr. Irem Gul Sancak, Dr. Agnieszka Karol, Käthi Kämpf, Dr. Karina Klein, Dr. Sabine Koch, Henriette Lapczynya, Lena Müller, Dr. Katja Nuss, Francis Pusch, Valentin Reichle, Henning Richter, Anke Schulze- Grotthoff, Dr. Michèle Sidler, Ansgar Solecki und Dr. Stefan Stübinger**.

Für die Hilfe bei der statistischen Auswertung danke ich herzlich **Dr. Fraser Lewis**.

Vielen Dank an **Rainer Egle, Nicole Kramer und Gaby Schmid** für die Unterstützung bei computer-technischen Fragen und administrativen Angelegenheiten.

Bei **Silvana Resegatti und Werner Holder** möchte ich mich für die fürsorgliche Betreuung der Schafe am Strickhof bedanken.

Ebenso danke ich dem Team des Tierspitals, besonders **Michael Bless, Jasmine Nauer und René Kissling**, für die gute Zusammenarbeit.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei **meinen Freunden und meinem Freund** für die mentale Unterstützung und den Rückhalt in dieser Zeit bedanken.

Der grösste Dank geht an **meine Eltern** die stets an mich geglaubt haben, zu jeder Zeit hinter mir standen und mir immer wieder gezeigt haben was wirklich wichtig ist im Leben.

Zu guter Letzt danke ich den **Schafen**, die sich ohne es zu wissen für diese Studie und die Wissenschaft geopfert haben.

Curriculum Vitae

Name	Svende Pfundstein
Geburtsdatum	11. Juli 1984
Geburtsort	Freiburg im Breisgau, Deutschland
Nationalität	Deutsch
1991-1995	Grund- und Hauptschule Buchenbach, Deutschland
1995-2004	Kolleg St. Sebastian Stegen, Deutschland
2004	Abitur
2004-2010	Studium der Veterinärmedizin, Veterinärmedizinische Universität Wien, Österreich
2010	Abschluss: Diplomtierärztin
2011-2013	Mitarbeit und Anfertigung der Dissertation an der Musculoskeletal Research Unit unter der Leitung von Frau Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Department für Pferde der Vetsuisse Fakultät Universität Zürich, Schweiz
2013- dato	angestellte Tierärztin am Institut Zurich integrative Rodent Physiology (ZIRP), Universität Zürich, Schweiz